



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <http://books.google.com> durchsuchen.



LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD STON
L0115 .O88 1903
Die chemische Pathologie der Tuberculose



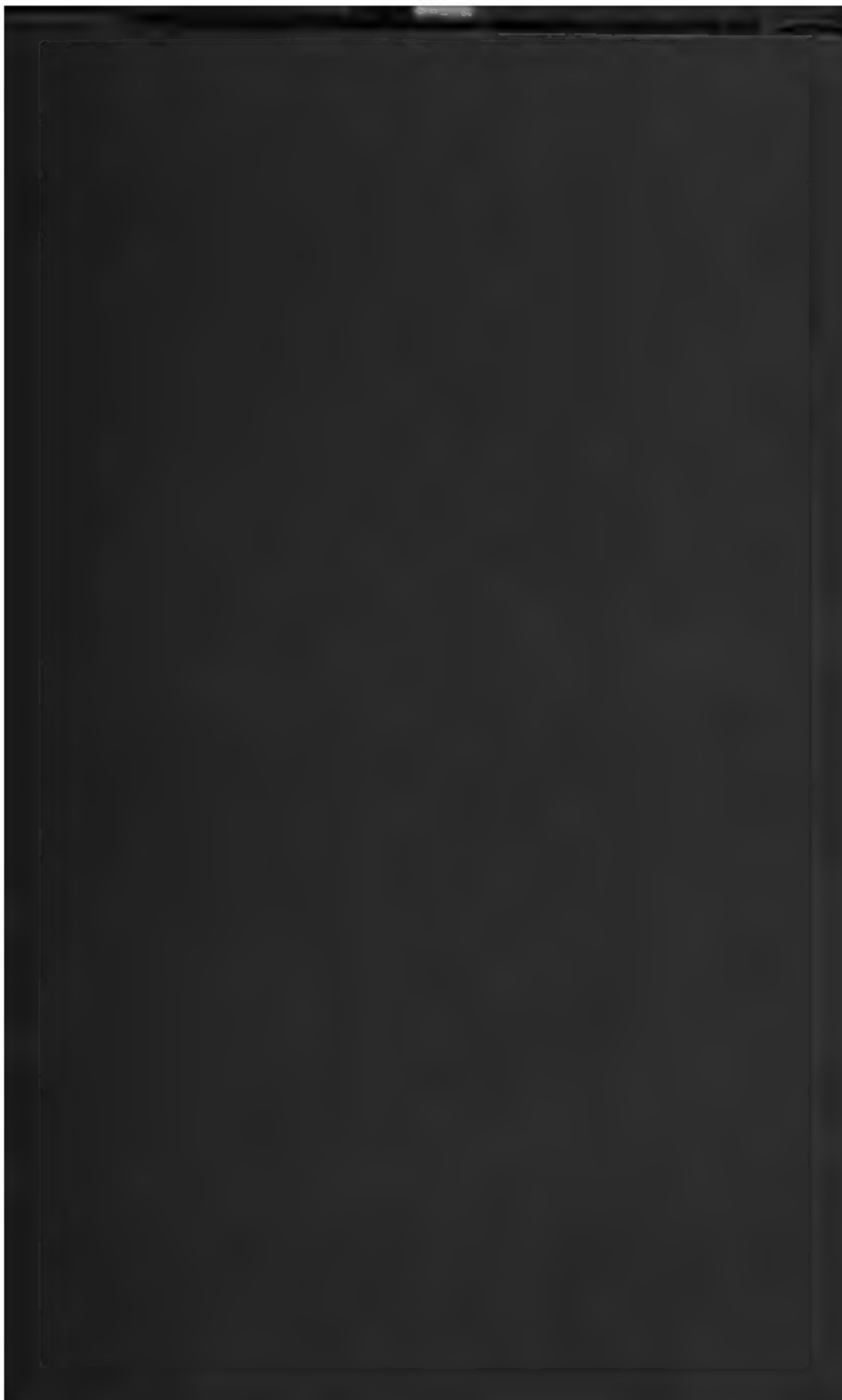
LANE

MEDICAL



LIBRARY

HENRY LEE DODGE MEMORIAL



Die
chemische Pathologie
der
Tuberculose.

Bearbeitet von

Privatdocent Dr. **P. Clemens** (Freiburg i. B.), Docent Dr. **A. Jolles** (Wien),
Professor Dr. **R. May** (München), Dr. phil. et med. **W. von Moraczewski**
(Lemberg), Dr. **A. Ott** (Berlin), Dr. phil. et med. **H. von Schrötter** (Wien),
Docent Dr. **A. von Weismayr** (Wien).

Herausgegeben

von

Dr. med. **A. Ott**
Berlin.

Berlin 1903.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

Alle Rechte vorbehalten.

YMA 1011

2024

Dem hochverdienten, erfolgreichen Förderer
der Tuberculosefrage in Wissenschaft und Praxis

Herrn Geheimen Medicinalrath
Professor Dr. B. Fraenkel

in grösster Verehrung gewidmet

vom

Herausgeber.

Vorwort.

Nachdem eine Zeit lang, in Folge der glänzenden Entdeckungen der Bacteriologie, die uns das lang erstrebte Ziel einer Ausrottung der Infectiouskrankheiten in greifbare Nähe zu rücken schienen, die chemische Seite der Pathologie dieser Krankheiten in den Hintergrund gedrängt war, beginnt man in der neueren Zeit derselben wieder grösseres Interesse zuzuwenden. Denn, wie Bäumler so treffend bemerkt, die Elemente der individuellen Anlage zu bestimmten Krankheiten, besonders zur Tuberculose, sind noch sehr in Dunkel gehüllt; der Histologie und der Chemie der Zukunft bleibt es vorbehalten, auch auf diesem Gebiete Licht zu schaffen. Dann werden auch von der Seite Angriffspunkte zur Bekämpfung der Krankheit gewonnen werden, von denen aus dem durch die Infection bedrohten oder von ihr bereits heimgesuchten Körper in seinem Widerstand gegen die Krankheit wirksam Hilfe geleistet werden kann.

Von diesem Gesichtspunkte aus, sowie in der Ueberzeugung, dass die Kenntniss des bisher Geleisteten und somit auch der bestehenden Mängel und Lücken die sicherste Grundlage und wirksamste Triebfeder zur Vervollkommnung und Vertiefung unserer Kenntnisse ist, hat der Unterzeichnete es versucht, im Verein mit hervorragenden Fachgenossen eine möglichst vollständige, kritische Darstellung des jetzigen Standes unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der chemischen Pathologie der Tuberculose zu geben. Bei der Auswahl der Bearbeiter für die einzelnen Kapitel ist der Grundsatz maassgebend gewesen, dass nach Möglichkeit nur solche Autoren gewonnen werden sollten, die auf dem betreffenden Specialgebiete selbst forschend thätig gewesen sind und die somit zur kritischen Sichtung der Literatur vorzugsweise berufen waren.

Gleichwohl wird es den, der die betreffende Literatur nur einigermaassen kennt, nicht Wunder nehmen, dass nicht überall eine einheitliche, zusammenfassende Darstellung möglich war und dass Manches nur referendo wiedergegeben werden konnte; die Lücken und unerforschten

Gebiete sind eben vielfach noch zu gross. Aber gerade diese Lücken und Mängel in's rechte Licht zu rücken und so zu ihrer Ausfüllung und Beseitigung anzuregen, soll ja nicht die letzte Aufgabe unseres Buches sein.

So sehr wir auch nach Erreichung des Zieles einer vollständigen Wiedergabe der Literatur gestrebt haben, so verhehlen wir uns doch keineswegs, dass uns möglicher Weise eine oder die andere Mittheilung entgangen sein könnte; es gilt dies namentlich von solchen Veröffentlichungen, die sich nicht allein mit Tuberculose, sondern gleichzeitig auch mit anderen Krankheiten befasst haben. Der Herausgeber wird jeden Hinweis auf derartige Mängel (durch Vermittlung der Verlagsbuchhandlung) dankbar aufnehmen und event. später davon Gebrauch machen.

Berlin, Juni 1903.

Dr. Ott.

Inhaltsverzeichnis.

| | Seite |
|--|----------|
| Vorwort | V |
| I. Capitel. Chemie der Tuberkelbacillen. Von A. Jolles | 1 |
| II. Capitel. Chemie des Tuberculins. Von A. Jolles | 41 |
| III. Capitel. Organchemie. Von A. Ott | 83 |
| IV. Capitel. Chemie der Amyloiddegeneration. Von H. von Schrötter | 93 |
| V. Capitel. Chemie des Sputums. Von A. Ott | 114 |
| VI. Capitel. Chemie des Blutes. Von W. von Moraczewski | 125 |
| VII. Capitel. Chemie der Milch. Von A. Ott | 154 |
| VIII. Capitel. Chemie der Mundverdauung. Von P. Clemens | 157 |
| IX. Capitel. Chemie der Magenverdauung. Von P. Clemens | 162 |
| X. Capitel. Chemie der Darmverdauung und Resorption. Von A. Ott | 170 |
| XI. Capitel. Chemie des Harns. Von P. Clemens | 173 |
| XII. Capitel. Der Stoffwechsel. Von R. May | 247 |
| XIII. Capitel. Perspiratio insensibilis und Schweissbildung. Von H. von Schrötter | 362 |
| XIV. Capitel. Chemie der pleuritischen Exsudate. Von A. Ott | 392 |
| XV. Capitel. Chemie des Pneumothorax. Von P. Clemens | 406 |
| XVI. Capitel. Chemie der therapeutischen Einwirkungen. | |
| A. Klima. Von H. von Schrötter | 417 |
| B. Medicamente. Von A. von Weismayr | 436 |

I. CAPITEL.

Chemie der Tuberkelbacillen.

Von

A. Jolles.

Durch die Feststellung der Thatsache, dass die Tuberculose durch den Tuberkelbacillus hervorgerufen wird, waren wichtige Anhaltspunkte zur Verhütung derselben gegeben. Um aber den menschlichen Organismus, wenn er bereits mit Tuberkelbacillen inficirt ist, entsprechend behandeln zu können, war es erforderlich, eine genaue Kenntniss der Bacillen von chemischen und physiologischen Gesichtspunkten aus zu erlangen. Zu diesem Zwecke musste die chemische Beschaffenheit der Bacillen, ihrer Stoffwechselproducte, ferner der Substanzen, die sich durch verschiedene Reagentien aus den Bacillen erhalten lassen, studirt und die physiologische Wirksamkeit der aufgefundenen Stoffe geprüft werden. Diese Aufgabe war dadurch erschwert, dass immer Gemische oft ziemlich ähnlicher Substanzen vorlagen. Nichtsdestoweniger war es unbedingt nothwendig, zunächst eine Trennung und Bestimmung der einzelnen Bestandtheile der Bacillen zu versuchen, denn sonst war ja ein zielbewusstes physiologisches Arbeiten unmöglich. Die Constanz der Bedingungen, welche allein eine Vergleichung der verschiedenen Versuche möglich macht, setzt eine gleiche Zusammensetzung der angewendeten Reagentien voraus, und dass die Zusammensetzung eines Organismus nicht immer dieselbe ist, ja dass gerade die wirksamen Bestandtheile oft grosse Schwankungen erleiden, geht aus vielen Versuchen hervor. Ebenso wie es für die Arzneimittellkunde nothwendig wurde, nicht undefinirbare Pflanzensäfte und Extracte, sondern wohl charakterisirte und genau dosirbare Präparate anzuwenden, ebenso gingen die Versuche der analytischen Untersuchung des Tuberkelbacillus nicht nur von dem Streben nach Erweiterung der Kenntnisse über den Bacillus aus, sondern sie hatten zum Zweck, die wirksame Substanz kennen zu lernen, sie in genau messbare Form zu bringen und dadurch erst die physiologischen Experimente vergleichbar und reproducirbar zu machen.

Von diesem Gesichtspunkte aus sind die Arbeiten zu beurtheilen, welche im Nachstehenden zur Besprechung gelangen. Die Versuche und Ansichten der Autoren habe ich möglichst genau besprochen und nur dort, wo ich offenkundige Widersprüche mit festgestellten Thatsachen erblickte, eine kritische Bemerkung gemacht.

Subjectiven Ansichten der Autoren meine eigenen Ansichten gegenüberzustellen, habe ich nicht für angemessen erachtet, nachdem auf dem zur Besprechung gelangenden Gebiete noch keineswegs eine Klärung eingetreten ist.

Ich gebe der Hoffnung Raum, dass aus der möglichst vollständigen Zusammenstellung des bisher Geleisteten Anregungen zu experimentellen Ausfüllungen der Lücken geschöpft werden.

Die erste grössere und genauere Arbeit über die Chemie der Tuberkelbacillen erschien im Jahre 1889¹⁾ von A. Hammerschlag

Derselbe stellte zwei Analysen von zwei verschiedenen Tuberkelbacillenculturen an, die erste mit den Ernten von 6 Culturen auf Agar und 4 auf Bouillon, die ca. 2 Monate alt waren, die zweite mit den Ernten aus 8 Kölbchen mit Agar, 10 grösseren Kolben mit Hefeabkochung und 2 Kolben mit Bouillon, die 1½—3 Monate alt waren. Die Ausbeute betrug im ersten Falle 7½ g, im zweiten 20 g. Die Analysen ergaben folgende Resultate:

Analyse I.

| | |
|---|----------|
| Gewicht der frischen Bakterien | 7,6623 g |
| Nach Trocknen zur Gewichtseconstanz bei 105° C. | 0,8648 g |
| Wassergehalt | 6,7975 g |
| Zur Analyse verwendet | 0,8573 g |
| In Alkohol lösliche Stoffe | 0,2420 g |
| In Aether lösliche Stoffe | 0,0015 g |
| (Summe) | 0,2435 g |

Mit dem Reste wurde eine Elementaranalyse und eine Aschenbestimmung vorgenommen.

0,2373 g im offenen Rohr verbrannt ergaben: 0,413 g Kohlensäure, 0,1583 g Wasser, 0,019 g Asche. — 0,2296 g ergaben: 18 ccm Stickstoff bei 692 mm Druck und 19,5° C. entsprechend 0,01919 g N.

Analyse II.

| | |
|--|----------|
| Gewicht der frischen Bakterien | 10,803 g |
| In Aether lösliche Stoffe | 0,214 g |

1) Monatshefte für Chemie. X. 1889. Bacteriolog.-chemische Untersuchungen der Tuberkelbacillen.

Gewicht der nach der Aetherextraction bis zur

| | | |
|---|--------|---|
| Gewichtsconstanz getrockneten Bacillen . | 1,618 | g |
| Gesammttrockenrückstand der Bacillen . . | 1,832 | g |
| In Alkohol lösliche Stoffe | 0.2662 | g |
| In Aether + Alkohol lösliche Stoffe . . . | 0,4802 | g |

Daraus ergibt sich:

| | I. | II. |
|--|------|------|
| Wassergehalt | 88,7 | 83,1 |
| In Alkohol + Aether lösliche Stoffe (auf Trockensubstanz berechnet). Lecithin, Fette, giftige Substanz . | 28,2 | 26,2 |

Die elementare Zusammensetzung des in Alkohol und Aether unlöslichen Theiles, aus Eiweiss, Cellulose und Asche bestehend, war wie folgt:

| | | |
|-------------|------|--|
| C = 51,62 | pCt. | } auf aschefreie Substanz berechnet |
| H = 8,07 | " | |
| N = 9,09 | " | |
| Asche = 8,0 | " | |

Die Analyse I wurde in der Weise ausgeführt, dass die Bacillen von der Leinwand abgehoben, auf ein getrocknetes und gewogenes Filter gebracht und bis zur Gewichtsconstanz bei 105° C. getrocknet wurden. Hierauf wurden sie im Extractionsapparat ca. 8 Stunden mit Alkohol und ebensolange mit Aether extrahirt.

Bei der Analyse II wurden die Bacillen frisch gewogen und sogleich mit Aether extrahirt, dann bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und aus dem Gewichte des Aetherrückstandes plus dem Gewichte der nach der Extraction getrockneten Bacillen wurde der gesamte feste Rückstand berechnet. Nach der Trocknung wurden die Bacillen 5 Stunden lang mit Alkohol extrahirt. Bei der Analyse II wurde der Rückstand des Aetherextractes nochmals mit reinem Aether aufgenommen, filtrirt, im Filtrate der Aether verdunstet, der Rückstand, welcher Cholesterin, Fett und Lecithin enthalten konnte, mit Ba(OH)₂ gekocht, der Baryumüberschuss mit Kohlensäure ausgefällt, das Ganze filtrirt, das Filtrat verdampft und verascht. In der filtrirten salzsauren Lösung der Asche liess sich ziemlich viel Phosphorsäure durch die Reactionen mit Magnesiamixtur und mit Ammonmolybdat nachweisen, woraus hervorgeht, dass in den Bacillen Lecithin enthalten ist. Der Niederschlag wurde mit Salzsäure zerlegt, mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung alkalisch gemacht und mit Wasser ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung konnte durch Salzsäure das Gemenge der freien Fettsäuren in fester Form abgeschieden werden, welches bei 63° schmolz. Daraus geht hervor, dass das Tuberkelfett vorwiegend aus Tripalmitin und Tristearin besteht und nur wenig oder gar kein Triolein enthält. Es ist allerdings der Nachweis für die genannten Fettsäuren, sowie für das Lecithin nicht exact erbracht, da auch andere phosphorhaltige Körper

resp. andere Säuregemische mit ähnlichen Eigenschaften in den Bacillen enthalten sein können, jedoch sind diese Fragen, speciell die nach der genauen Natur des Fettes, von untergeordneter Wichtigkeit.

Im alkoholischen Extract der Bacillen wurde eine giftige, stickstoffhaltige, aber phosphor- und schwefelfreie Substanz gefunden, die nicht rein erhalten werden konnte. Der in Alkohol und Aether unlösliche Bacillenantheil wurde mit 100 cem 1 proc. Kalilauge übergossen, zehn Stunden in der Kälte stehen gelassen, hierauf 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Da die Flüssigkeit nicht filtrirt werden konnte, wurde durch wiederholtes Decantiren das Lösliche vom Unlöslichen getrennt. Aus dem ersteren liess sich durch Sättigung mit Ammonsulfat der Eiweisskörper der Bacillen in Form eines flockigen Niederschlages abscheiden, welcher die Xanthoprotein-, Biuret- und die Millon'sche Reaction gab. Das Eiweiss ist es auch, welches die Carbofuchsinfixirung bewirkt. Dieser unlösliche Rückstand wurde auf Cellulose untersucht.

Er wurde zunächst mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen, das Waschwasser gab keine Reaction; und mit dem Rückstande wurden folgende Reactionen vorgenommen:

1. Ein Theil wurde in concentrirter Schwefelsäure gelöst, die Lösung mit Wasser verdünnt und gekocht. Nach dem Kochen gab die Flüssigkeit mit alkalischer Kupfervitriollösung deutliche Reduction. Zur Controle wurde ein Theil der Substanz mit Wasser gekocht, filtrirt, das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure gekocht und auf sein Reduktionsvermögen geprüft. Es zeigte sich keine Reduction.

2. Eine Portion wurde mit Kaliumchlorat und Salpetersäure behandelt, wobei die Hauptmenge ungelöst blieb.

3. In Kupferoxydammoniak löste sich die Substanz theilweise auf, in der filtrirten Lösung erzeugte verdünnte Schwefelsäure leichte Trübung.

Auf Grund dieser Reactionen kann man behaupten, dass die Gerüstsubstanz der Tuberkelbacillen Cellulose sei. Nimmt man an, dass der Stickstoff der entfetteten Bakterien nur in Form von Eiweiss darin enthalten ist, und setzt dessen Stickstoffgehalt = 16 pCt., so würden die Tuberkelbacillen bei einem Gehalt von 27 pCt. in Alkohol löslicher Stoffe und 8 pCt. Asche aus 36,9 pCt. Eiweiss und 28,1 pCt. Cellulose bestehen.

1891 veröffentlichte Hammerschlag seine weiteren bacteriologisch-chemischen Untersuchungen über die Tuberkelbacillen in der Zeitschrift für klinische Medicin. Nach Entfernung der alkohol- und ätherlöslichen Stoffe lassen sich die Tuberkelbacillen nach der Ehrlich'schen Methode ebenso färben wie normale Bakterien, hingegen nicht mehr nach Entfernung des Eiweisskörpers durch Kalilauge. Ist der Eiweisskörper entfernt, so verlieren die Bacillen ihre Resistenz gegen Säuren. Der Eiweisskörper lässt sich durch Carbofuchsin leicht färben, gab jedoch beim Behandeln mit Salpetersäure den Farbstoff wieder vollkommen ab. Es giebt also weder der Eiweisskörper, noch der nach Entfernung desselben

bleibende Rest der Bacillen die charakteristische Reaction und man kann daher nur annehmen, dass letztere bedingt sei durch eine eigenthümliche Anordnung dieser beiden Bestandtheile des Zelleibes.

Der Stoffwechsel der Tuberkelbacillen.

1885 machten Nocard und Roux die Entdeckung, dass man die gewöhnlichen Nährböden in solche für Tuberkelbacillen umwandeln könne, indem man ihnen Rohrzucker oder Glycerin (so viel, dass die Lösung 5 pCt. enthält) zusetzt. Nocard und Roux sprachen die Ansicht aus, dass das Glycerin die Nährböden bloss vor dem Austrocknen schütze und sie dadurch für Tuberkelbacillen brauchbar mache.

Hammerschlag versuchte, ob man das Glycerin durch andere Substanzen ersetzen könnte und verwendete Traubenzucker, Rohrzucker, Milhzucker, Glykogen, Dextrin, Mannit. Es zeigte sich, dass in Bouillon, welche circa 5 pCt. von einem der oben erwähnten Kohlehydrate enthielt, Tuberkelbacillen sehr gut wuchsen, wenn auch nicht ganz so rasch, wie in glycerinhaltigen Nährmedien. Während 3—6 Monaten betrug der Traubenzuckerverbrauch der Bacterien in 75 cem Nährlösung nur 0,04 bis 0,14 g. Der Verbrauch war so klein, dass man keine Gährthätigkeit annehmen kann, aber der Obstgeruch der Culturen wies auf einen Alkohol hin. Die Eiweisskörper genügen den Tuberkelbacillen nicht, sondern sie brauchen Kohlehydrate resp. Glycerin nothwendig für die Ernährung.

Die Stoffwechselproducte der Tuberkelbacillen.

Es wurden 3 Liter Nährlösung auf Toxalbumine untersucht. Die Flüssigkeiten wurden von den Bacterien durch ein Chamberland-Filter getrennt und hierauf nach dem Ansäuern mit verdünnter Essigsäure mit krystallisirtem Ammonsulfat gesättigt. Dabei entstand ein flockiger Niederschlag, welcher abfiltrirt, mit einer gesättigten Lösung von Ammonsulfat gewaschen und dialysirt wurde. Die wässrige Lösung wurde hierauf mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag nochmals in Wasser gelöst und wieder mit Alkohol gefällt. Nach dem Trocknen bildet er ein gelbbraunes, wasserlösliches Pulver, das die Millon'sche, die Xantoprotein- und die Essigsäure-Ferrocyankalium-Reaction gab.

Bei Kaninchenversuchen konnte bei 0,2—0,4 g in 1 cem Wasser suspendirt subcutan wenige Stunden später eine Temperatursteigerung um 1—2° C., welche 1—2 Tage anhält, constatirt werden.

Baumgarten und Falk gaben zuerst an, dass durch Fäulniss die Virulenz der Tuberkelbacillen verloren geht. Durch 8 Monate langes Wachsthum in Glycerinbouillon bei 38—39° C. werden Tuberkelbacillen ihrer Virulenz beraubt, aber sie bleiben lebensfähig; eine immunisirende Wirkung dieser abgeschwächten Culturen konnte von Hammerschlag nicht nachgewiesen werden.

Ebenfalls eine Arbeit zur Chemie und Toxikologie des Tuberkelbacillus veröffentlichte Th. Weyl¹⁾.

Derselbe verarbeitete ca. 600 Tuberculoseculturen, die auf Glycerin-Agar erhalten wurden. Die durch Abkratzen von ihrem Nährboden befreiten Culturen wurden mit warmer verdünnter Natronlauge behandelt. Es entstand eine gelbliche, trübe Mischung, in welcher kleine weissliche Fetzen umherschwammen. Die Flüssigkeit erstarrte beim langsamen Erkalten zu einer trüben Gallerte. Die Gallerte wurde von der weissen Fetzenschicht weggeschnitten, in warmem Wasser unter Zusatz von etwas Natronlauge gelöst und mit Hülfe eines Heisswassertrichters durch doppelte Filter aus sehr dickem Filtrirpapier filtrirt. Das Filtrat wurde so langsam abgekühlt, dass die Masse erst nach circa 36 Stunden erstarrt war. Nach dreimaliger Wiederholung des Processes war, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, eine vollkommene Trennung der Gallerte von der weissen Schicht erzielt.

Untersuchung der weissen Schicht.

Die weisse, durch mehrfache Behandlung mit warmer verdünnter Natronlauge erhaltene Masse bestand bei mikroskopischer Untersuchung aus vielfach gefalteten Membranen und in unregelmässigen Abständen wie aufgeblasen erscheinenden Schläuchen. Sie enthielt neben Kohlenstoff und Wasserstoff auch Schwefel und Stickstoff. Sie war in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, auch in 5 proc. Schwefelsäure unlöslich und löste sich langsam erst in concentrirter Schwefelsäure auf. Die mit Wasser verdünnte, dann durch Baryt von Schwefelsäure befreite Lösung wirkte nicht reducirend und reagierte weder mit Phenylhydrazin noch mit Benzoylchlorid und Natronlauge. Sollte nicht dieser negativ Befund darauf zurückzuführen sein, dass Barythydrat den Zucker fällt, somit der Zucker gleichzeitig mit dem Barytsulfat eliminirt wird? Beim Kochen mit Millon's Reagens trat nur Gelb- keine Rothfärbung auf. Vielleicht deutet dieses Verhalten auf das Fehlen der hydroxylirten Phenylgruppe — C_6H_4OH hin, welche z. B. in Tyrosin und im Eiweiss vorhanden ist.

Die erwähnte Substanz ist deshalb von ganz besonderem Interesse weil sie mit grosser Deutlichkeit die spezifische Färbbarkeit der Tuberkelbacillen mit Ziehl'scher Lösung und Nichtentfärbbarkeit durch 3 proc. Schwefelsäure zeigt. Wahrscheinlich entspricht diese weisse Substanz der Hülle des Tuberkelbacillus, während die Gallerte aus dem Protoplasma des Bacillus hervorging.

Untersuchung der Gallerte.

Die Gallerte wurde mit warmem Wasser unter Zusatz von Natronlauge in Lösung gebracht und dann mit soviel lauwarmem Wasser versetzt, dass alles in Lösung blieb.

1) Deutsche med. Wochenschr. No. 7. 1891.

In der Lösung riefen verdünnte Säuren einen flockigen, schwach braun gefärbten Niederschlag hervor.

Zur Abscheidung des flockigen Körpers wurde verdünnte Essigsäure benutzt, in deren Ueberschuss die Substanz unlöslich blieb. Nachdem sich der Niederschlag abgesetzt hatte, wurde die über demselben stehende Flüssigkeit abgehebert, der Niederschlag nochmals in Natronlauge gelöst und mit Essigsäure im Ueberschuss gefällt, nachdem die alkalische Lösung filtrirt war, was nur langsam von Statten ging. Zur weiteren Reinigung wurde die Lösung und Fällung noch zweimal wiederholt. Der zuletzt erhaltene Niederschlag war rein weiss. Er wurde in Spitzgläsern zum Absitzen gebracht und, nach Abhebern der Lauge abfiltrirt und noch feucht vom Filter zunächst in verdünnten, dann in absoluten Alkohol übertragen. Es resultirte eine lockere Masse, welche im Paraffin-Schwefelsäure-Vacuum zu einer schneeweissen krünligen Masse zerfiel. Dieselbe wurde mehrere Stunden lang zunächst mit absolutem Alkohol, dann mit absolutem Aether am Rückflusskühler ausgekocht, im Paraffin-vacuum von Aether und Alkohol befreit, gepulvert und nach dem Trocknen bei 105° analysirt.

0.1504 g gaben 0,006735 N = 4,4 pCt. N; $v = 6$ ccm; $t = 20^{\circ}$; $B = 746$.
0.1586 g gaben 0,1050 H_2O = 7,3 pCt. H und 0,3001 CO_2 = 51,6 pCt. C.
Zur Bestimmung von Schwefel, der vorhanden war, und Asche fehlte das Material.

Der durch Säuren frisch gefällte und ausgewaschene Körper wurde durch Pepsin und Salzsäure nicht merklich verändert. Er enthielt kleine Mengen von Phosphor, die in bekannter Weise erkannt wurden. Die Substanz war gegen verdünnte Säuren äusserst resistent und konnte, ohne sichtbare Veränderung zu erleiden, mit 3 proc. Schwefelsäure am Rückflusskühler mehrere Stunden gekocht werden. Hierbei wurde die Abspaltung einer reducirenden Substanz nicht bemerkt. Der zur Analyse benutzte Körper war in warmen, verdünnten Alkalien äusserst schwer löslich, während er sich in diesen Reagentien gleich nach der Ausfällung mit Säuren reichlich löste. Beim Kochen mit Millon's Reagens wurde Gelbfärbung, keine Rothfärbung erhalten.

Der analysirte Körper scheint mit Rücksicht auf seine Unlöslichkeit in einem Ueberschuss verdünnter Essigsäure den Mucinen am nächsten zu stehen.

Der Umstand, dass beim Kochen mit verdünnten Säuren keine Abspaltung einer reducirenden Substanz erfolgte, spricht nicht gegen die Zugehörigkeit des Körpers zu den Mucinen. Denn erstens könnte diese Abspaltung bei der geringen Anzahl der Versuche, welche die kleine Substanzmenge zuliess, der Beobachtung entgangen sein. Zweitens aber sind wir ja durch Landwehr bereits mit einem Mucin, dem Gallenmucin, bekannt geworden, welches bei der Spaltung durch Säuren überhaupt keine reducirende Substanz abgibt.

Eine kleine Substanzmenge benutzte Weyl zu einigen Thierversuchen.

Er bereitete 2 keimfreie Lösungen der mucinähnlichen Substanz in einer höchst verdünnten Sodalösung.

Lösung I.

2 ccm derselben ergaben nach dem Abdampfen in gewogener Platinschale und nach dem Trocknen bei 105° einen Rückstand von 0,003 g. Nach dem Verkohlen wurde mit Schwefelsäure abgeraucht und ein Rückstand von $0,002 \text{ Na}_2\text{SO}_4 = 0,0001 \text{ Na}_2\text{CO}_3 + 10 \text{ H}_2\text{O}$ (?) erhalten. 1 ccm der Lösung I entspricht also 0,00145 g organischer (wirksamer) Substanz.

Von dieser Lösung erhielten unter die Rückenhaut 2 Kaninchen je 0,5 ccm und 2 grosse Meerschweinchen die gleiche Dosis. An den beiden Kaninchen wurden keine Veränderungen bemerkt. Die beiden Meerschweinchen zeigten an der Injectionsstelle 3 Tage nach der Injection einen trockenen Schorf von geringer Ausdehnung, der nach 4 bis 5 Tagen abfiel. Nach dem Koch'schen Plattenverfahren untersucht, enthielt derselbe keine Bacillen. Die Thiere blieben am Leben.

Lösung II.

1 ccm derselben enthielt 0,00195 wirksame (organische) Substanz. Von dieser Lösung erhielten die beiden Kaninchen und die beiden Meerschweinchen, welche bei der Lösung I benutzt worden waren, je 0,5 ccm unter die Rückenhaut. Nur die Meerschweinchen reagierten mit der bei Lösung I beschriebenen Schorfbildung.

Das Gleiche war der Fall mit Mäusen, von denen je 5 Stück je 0,1, 0,2, 0,3 und 0,5 ccm erhalten hatten.

Der injicirte Körper bewirkte also bei Mäusen bereits in einer Dosis von 0,000145 bis 0,000195 g locale Nekrose bei subcutaner Injection.

Durch diese Versuche ist nachgewiesen, dass sich in der angegebenen Weise aus Tuberkelculturen ein Toxonuein darstellen lässt.

Ueber ein Alkaloid der Tuberkelbacillen berichtete W. Zuelzer¹⁾.

Um dasselbe zu erhalten, schlug derselbe folgendes Verfahren ein. Der ganze Inhalt der mit Tuberkelbacillen geimpften Röhren wurde mit heissem, mit Salzsäure angesäuertem Wasser wiederholt ausgezogen, filtrirt und eingedampft. Sodann wurde wiederholt mit Platinchlorid gefällt, das Doppelsalz mit Schwefelwasserstoff zerlegt, hierauf filtrirt und getrocknet und so ein fast weisses, krystallisirtes Salz erhalten, dass sich leicht in 40 grädigem Wasser, schwer in kaltem Wasser löste.

Die Lösung war leicht gelblich gefärbt. Das Salz wurde nach längerem Aufbewahren hellbräunlich.

Das salzsaure Salz wirkte auf Kaninchen und Meerschweinchen charakteristisch toxisch. Ca 1 cg subcutan bewirkt nach 3—5 Minuten Respirationsfrequenz bis 180 in der Minute, die $\frac{1}{4}$ Stunde anhält, dann

1) Berliner klin. Wochenschr. No. 4. 1891.

nachlässt. Im Rectum konnte eine Temperaturerhöhung von 38,2 bis über 40,2 constatirt werden. Nur 3 Kaninchen, bei denen 2–3 cc applicirt wurden, erlagen nach dem 2.–4. Tage. Es bestand hochgradige *Protrusio bulbi*, der *Bulbus* tritt stark aus der Höhlung, die Augen sind glänzend und die Pupille ist mässig erweitert. Die gleichen Symptome treten auf bei der Einbringung des Stoffes in den Conjunctivalsack. Der Alkaloidcharakter der Verbindung ist keineswegs bewiesen, denn mit PtCl_4 fallen fast alle basischen Körper; ferner, wie durch andere Schwermetalle, werden Colloide zur Coagulation gebracht, so dass, besonders in Anbetracht der fehlenden Kriterien für Reinheit, die Existenz eines Alkaloides in den Tuberkelbacillen durchaus nicht erwiesen ist.

1891 erschien noch eine Arbeit von Friedrich Roemer (Wien), welche sich mit der Darstellung und Wirkung proteinhaltiger Bacterien-extracte beschäftigt¹⁾.

Roemer spricht in derselben die Ansicht aus, dass der lösliche plasmatische Inhalt der Bacterienzelle bereits durch langes Kochen oder Stehenlassen in wässriger Flüssigkeit ausgiebig extrahirt wird und dass es besonders die Proteine, der Hauptbestandtheil der plasmatischen Leibesubstanz, sind, welche in der von den Bacterien abfiltrirten Flüssigkeit nach dieser Behandlung nachweisbar sind.

Diese Resultate widerlegen die Ansicht von Hueppe und Schott, sowie von Koch, wonach die von der Nährflüssigkeit der Tuberkelbacillen abfiltrirte wirksame Substanz als ein Stoffwechselproduct der Bacterienzelle angesprochen wird, sondern sie ist ein Bestandtheil des Tuberkelbacillus selbst und zwar ein Zerfallsproduct. Beim langen Aufenthalt der Tuberkelbacillen in Bouillon mehrere Wochen bei 37° stirbt ein Theil derselben ab und giebt schon während des Absterbens und unter ungünstigen Nährbedingungen auch lebend von seinem löslichen, plasmatischen Inhalt, der hauptsächlich aus Proteinen besteht, an die ihn umspulende Flüssigkeit ab. Da aber der lösliche Bacterieninhalt während des langen Aufenthaltes der Tuberkelbacillen in der Nährflüssigkeit nur in geringerem Maasse in dieselbe übergeht, als dies bei der Darstellung des Tuberculinus und anderer Bacterienextracte durch langes Auskochen der Mikroben geschieht, muss auch die Wirkung der ohne Weiteres abfiltrirten Nährflüssigkeit auf das tuberculose Thier, wie Koch nachwies, schwächer ausfallen, als die Wirkung des durch Kochen der Bacillen mit der Nährflüssigkeit dargestellten Tuberculinus.

Roemer gewinnt seine Extracte folgendermassen. Von einer gut entwickelten Kartoffelkultur wird die Bacterienmasse vorsichtig abgeschabt und mit destillirtem Wasser im Verhältniss von 1 : 10 zu einer feinen Emulsion verrieben. Die vorher sterilisirte Emulsion bleibt dann mehrere Wochen bei Bruttemperatur stehen und wird in dieser Zeit häufig mehrere Stunden aufgeköcht. Darauf filtrirt man die Flüssigkeit

1) Berliner klin. Wochenschr. No. 51. 1891.

durch eine Chamberlandkerze oder ein Kieselguhrfilter von den Bacterien ab. Dieselbe geht klar ab und eignet sich für Thierversuche.

Die weitere Arbeit Roemer's beschäftigt sich mit der chemischen Untersuchung des Bacterienextractes einer Cultur des *Bacillus pyocyaneus*.

Eine im Jahre 1893 von Cramer publicirte Arbeit¹⁾ über die Zusammensetzung der Bacterien in ihrer Abhängigkeit von dem Nährmaterial enthält in ihrer Hauptsache folgendes. Die Bacterien überhaupt und sogar ein und derselbe *Bacillus* besitzen keine typische Zusammensetzung, sondern ändern dieselbe je nach der Zusammensetzung des Nährmaterials, auf dem sie gewachsen sind; sie besitzen, namentlich was ihren Eiweissgehalt betrifft, ein hervorragendes Vermögen, sich dem Nährmaterial, auf dem sie gezüchtet wurden, zu adaptiren. Aus diesem Grunde ist es unmöglich, aus dem bisher vorliegenden Material von Bacterienanalysen vergleichbare Schlüsse, welche einigen Anspruch auf Verwendbarkeit haben, zur Biologie der Bacterien zu machen. Vergleichbare Schlüsse sind nur bei den folgenden Cautelen möglich:

1. Gleichmässige Aussaat.
2. Nährboden von gleicher Zusammensetzung.
3. Die gleiche constante Temperatur.
4. Die gleiche Wachstumsdauer (am besten entsprechend dem Wachstumshöhepunkt.
5. Die gleichen Wachstumsformen.

Eine grössere Abhandlung über die Ernährungsphysiologie des Tuberkelbacillus von B. Proskauer und M. Beck erschien im folgenden Jahre²⁾.

Sander (Archiv für Hygiene. Bd. XVI) zeigte zuerst, dass die Tuberkelbacillen auch auf pflanzlichen Nährboden, besonders auf Kartoffelbrühe gut gedeihen. Kühne (Zeitschr. f. Biologie. Bd. 30) benützt die nachfolgende Nährflüssigkeit zur Züchtung der Tuberkelbacillen. Und zwar kommen auf 1 Liter der Nährlösung:

4,0 g Leucin
2,0 g Asparagin
0,5 g Taurin
2,0 g schleimsaures Ammon
40,0 g Glycerin
5,0 g Kochsalz

und dazu 10 g Liebig's Fleischextractasche oder 10 cem Aschenersatz, der durch Aufkochen von 600 cem H₂O mit folgenden Substanzen erzeugt wird.

16,0 g NaCl
1,5 g gebrannter Gips
62,13 g trockene Pottasche

1) Arch. f. Hyg. Bd. XVI. 1893.

2) Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.

3,5 g krystallisirtes Magnesiumsulfat
 2,5 g gebrannte Magnesia
 73,5 g Soda
 6,2 g Ferrum reductum
 95,0 g Phosphorsäure (Dichte 1,3)
 50—60 g Milchsäure (Dichte 1,2)

Proskauer und Beck untersuchten, welche von den Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen zum Aufbau der Tuberkelbacillen besonders wichtig sind und gingen von der Kühne'schen Lösung aus und liessen immer eine der organischen Verbindungen weg.

Durch Leucinweglassung im Kühne'schen Nährboden ergab sich ein etwas schlechteres Wachstum und ist dem Leucin eine gewisse Nährkraft gegenüber den Tuberkelbacillen zuzuschreiben.

Da, wo Leucin oder Asparagin oder beide zusammen fehlten, war ebenfalls schlechteres Wachstum zu bemerken. Nun wurden 3 organische Substanzen weggelassen und es ergab sich, dass auf den Leucin und Asparagin bzw. Leucin und schleimsaures Ammon enthaltenden Flüssigkeiten, welche, wie sonst 4 pCt. Glycerin, 0,5 pCt. Kochsalz und 1,2 cem Aschenersatz enthielten, die Tuberkelbacillen ebenso üppig wuchsen, wie in der ursprünglich Kühne'schen Nährflüssigkeit, dagegen war auf den nur Leucin und Tyrosin enthaltenden Substraten das Wachstum ein geringeres. Auf Leucin und Taurin zeigte sich überhaupt kein Wachstum. Taurin wirkt geradezu hemmend auf die Entwicklung der Tuberkelbacillen, deshalb liessen es die Verfasser bei den weiteren Versuchsreihen weg.

Die Verfasser constatirten, dass in den Verhältnissen, wie sie Kühne anwendet, nur auf Leucin und auf Asparagin allein ein befriedigendes Wachstum der Tuberkelbacillen stattfindet. Bei Leucin und Asparagin vollzog sich noch bei 0,2 proc. Lösung ein Wachstum, bei allen übrigen organischen Substanzen einzeln für sich angewendet, zeigte sich keine Spur eines Wachstums.

Die Verfasser suchten für Leucin einen Ersatz unter den Amidosäuren.

In denselben Mengen wie Leucin (von 0,4—0,2 pCt. abwärts) in Verbindung mit den Kühne'schen Mineralsalzen, 4 pCt. Glycerin und 0,5 pCt. Kochsalz zeigte Alanin (Amidomilchsäure) sich dem Leucin ebenbürtig. So konnten z. B. mit:

0,4 g Alanin
 0,2 g Asparagin
 4,0 g Glycerin
 0,5 g Kochsalz
 1,2 g Aschenersatz in 100 cem

Die Tuberkelbacillen zum üppigen Wachstum gebracht werden. Das gleiche war der Fall mit schleimsaurem Ammon. 0,4 pCt. Alanin, 0,3 pCt. Asparagin, 0,3 pCt. schleimsaures Ammon im Uebrigen wie oben.

Alanin und Tyrosin verhielten sich wie Leucin und Tyrosin, das Wachstum war beschränkt.

Auch Glykocoll im Procentgehalt von 0.3 angewendet, gab bei sonst gleicher Zusammensetzung der Nährflüssigkeit (Glycerin 4 pCt., Kochsalz 0.5 pCt. und 1,2 cem Kühne's Minerallösung) das gleiche Resultat wie die beiden anderen Amidosäuren. Die Amidosäuren sind bevorzugte Nährstoffe für Tuberkelbacillen, hingegen sind die substituirten Amidosäuren, wie Sarcosin (Methylglykocoll), Betaïn (Trimethylglycin) zur Ernährung ungeeignet.

Die Verfasser wendeten nun die 3 Amidosäuren, Leucin, Alanin und Glykocoll mit Dextrose zusammen an, und zwar je 0,4 pCt. der ersteren mit 0,2 pCt. Dextrose, ausserdem 4 pCt. Glycerin, 0,5 pCt. Kochsalz und 1,2 cem Mineralstofflösung. Es zeigte sich, dass Dextrose das Wachstum förderte. Auf einem Nährboden von 1 pCt. Dextrose, 0,1 pCt. Salmiak, 0,5 pCt. Kochsalz, 4 pCt. Glycerin zeigte sich ebenfalls Wachstum. In einer 0.2 proc. Glykosaminlösung wuchsen die Tuberkelbacillen besser bei sonst gleichem Nährboden. Ferner wurden Harnstoff, Harnsäure und Abkömmlinge untersucht. Neben diesen Substanzen wurde 4 pCt. Glycerin, 0.5 pCt. Kochsalz und 1,2 cem Kühne's Aschenersatz verwendet.

Harnstoff in 0.6 proc. Lösung ergab kein Resultat.

| | | | | | | |
|-------------------------|--------------|---|---|---|---|---|
| Alloxan | " 0.4 | " | " | " | " | " |
| Alloxanthin | " 0.4 | " | " | " | " | " |
| Allantoïn | " 0.4 | " | " | " | " | " |
| Harnsäure aufgeschwemmt | | | | " | " | " |
| Caffeïn | in 0.4 proc. | " | " | " | " | " |
| Guanin | " 0.4 | " | " | " | " | " |
| Imidoharnstoff | " 0.4 | " | " | " | " | " |

Lecithin mit Glykogen mit oder ohne Glycerinzusatz erwies sich für die Ernährung ungeeignet.

Auf einer 0.4 pCt. Glycerin enthaltenden (peptonfreien) Lösung von Liebig'schem Fleischextract wuchsen die Tuberkelbacillen. Der aus dem Liebig'schen Fleischextract mit absolutem Alkohol gewonnene Auszug ist ungeeignet, ebenso der in Alkohol unlösliche Fleischextracttheil. Um zu sehen, ob die Tuberkelbacillen ihren Stickstoffbedarf aus der Luft zu beziehen vermögen, wurde eine nur 4 pCt. Glycerin enthaltende Flüssigkeit verwendet, der 0.5 pCt. Kochsalz, 1.2 cem Aschenersatz zugesetzt war, jedoch blieb der Erfolg aus.

Die Tuberkelbacillen brauchen also gelöste, stickstoffhaltige Stoffe zu ihrem Körperaufbau.

Die Verfasser stellten auch Versuche an über die nothwendigen Aschenstoffe für die Tuberkelernährung.

Die Aschenlösung wurde so gewählt, dass 5 cem derselben stets 1 g Fleischextract entsprachen.

Diese Menge auf 100 cem aufgefüllt (= 1 pCt. Fleischextractlösung)

und dazu 4 pCt. Glycerin, 0,5 pCt. Kochsalz und 0,3 pCt. Leucin bezw. Alanin versetzt, ergab ungünstige Resultate. Nun wurde Cigarrenasche gewählt, die mit 10 proc. Milchsäurelösung extrahirt wurde, und in der Menge verwendet wurde, dass der Nährboden 0,5 pCt. Mineralstoffe enthielt. Auch hier war kein Wachsthum zu constatiren.

Ferner wurden benutzt 0,125 g Asche von 1,8 g Tuberkelbacillen, die erstere in Milchsäurelösung gelöst und 100 cem der Lösung mit 0,4 pCt. Leucin, 0,1 pCt. Alanin, 4 pCt. Glycerin und 0,5 pCt. Kochsalz versetzt, aber auch kein Erfolg.

Auf dem Ushinsky'schen Nährboden aus 1 pCt. Ammonlactat, 0,5 pCt. Kochsalz, 0,01 pCt. Chlorecalcium, 0,02 pCt. Magnesiumsulfat und 0,02 pCt. Dikaliumphosphat, sowie 4 pCt. Glycerin war auch kein Wachsthum zu erzielen.

Ein Nährboden von 0,25 pCt. Natriumphosphat, 0,5 pCt. Kochsalz, 0,125 pCt. Magnesiumchlorid, 4 pCt. Glycerin, 0,4 pCt. Leucin und ein Kaliumsulfatkrystall liess Anfangs ein schwaches, später ein gutes Wachsthum erkennen.

Die Verfasser versetzten den Petermann'schen Nährboden, der aus 0,1 pCt. Traubenzucker, 0,5 pCt. Asparagin, 0,075 pCt. Citronensäure, 0,5 pCt. Trikaliumphosphat, 0,25 pCt. Magnesiumsulfat, 0,25 pCt. Kaliumsulfat, 0,15 pCt. Kochsalz besteht, noch mit 4 pCt. Glycerin und züchteten darauf mit ebensolchem guten Erfolge Tuberkelbacillen, wie auf denjenigen von Kühne.

Die Verfasser weisen nach, dass man Citronensäure und Glykose, sowie auch Kochsalz weglassen kann und nur 1,5—1 pCt. Glycerin nöthig ist, sowie dass man am besten Monokaliumphosphat nimmt.

Das Magnesiumsulfat kann auch durch citronensaure Magnesia mit gutem Erfolge ersetzt werden.

Bei Gegenwart von kohlenstoffreichen Verbindungen wie Citronensäure und Zucker, wird die Wirkung des Asparagins unterstützt und die Citronensäure kann durch nicht in die Citronensäurereihe gehörige Säuren mit Erfolg ersetzt werden. Asparagin allein, selbst bis 0,1 pCt. herunter, neben 15 pCt. Glycerin genügt als organischer Nährstoff vollkommen. Traubenzucker in Verbindung mit Salmiak kann als Nährmaterial für Tuberkelbacillen dienen. Statt Salmiak kann auch mit Erfolg Ammonsulfat, Ammonnitrat, sowie milchsaures und weinsaures Ammon verwendet werden.

Versuche über den Nährwerth der Kohlehydrate und ähnlicher Verbindungen.

Glykose eignete sich als Glycerinersatz nicht, denn in der sie enthaltenden Nährlösung trat beim Fehlen von Glycerin nur ganz geringes Wachsthum ein.

Das Wachsthum der Tuberkelbacillen in mannosehaltigen Flüssigkeiten war bei Gegenwart von 1,5 pCt. Glycerin ein gutes, während

keins in glycerinfreien Nährböden constatirt wurde. Die Tuberkelbacillen wuchsen auf Lävulose nicht so gut, wie auf den beiden vorausgehenden Zuckerlösungen; auf den glycerinfreien Flüssigkeiten war ein geringer Wachstumsfortschritt zu verzeichnen.

Die Disaccharosen, Maltose, Milchzucker und besonders Rohrzucker, sowie die Raffinose sind gute Nährmaterialien für Tuberkelbacillen. Auch die mehrwerthigen Alkohole, Isodulcit, Dulcit und Mannit zeigen sich hinsichtlich ihrer Nährkraft den Zuckerarten ebenbürtig. Auf ihren glycerinfreien Nährböden entwickelten sich die Tuberkelbacillen ebenfalls nicht.

Besonders folgende mannit- und citronensäurehaltige Nährböden sind geeignet zur Züchtung der Tuberkelbacillen in grösserem Maassstabe.

| | | | |
|-------|------------------------------|------|------------------------------|
| 0,6 | pCt. Mannit | 0,6 | pCt. Mannit |
| 0,075 | " Citronensäure | 0,25 | " citronensaure Magnesia |
| 0,2 | " Salmiak | 0,2 | " Ammonsulfat |
| 1,5 | " Glycerin | 1,5 | " Glycerin |
| 0,25 | " Magnesiumsulfat | 0,5 | " KH_2PO_4 . |
| 0,5 | " KH_2PO_4 . | | |

Auf denselben war das Bacillenwachsthum schon nach 8 Tagen sehr weit fortgeschritten und nach 4 Wochen hatte sich eine Haut von mächtiger Dicke an der Oberfläche gebildet.

Der Harnstoff in 0,2- und 0,5 proc. Lösung zusammen mit 0,5 pCt. Monokaliumphosphat, 1,5 pCt. Glycerin und 0,25 pCt. Magnesiumsulfat führte auch bei Zusatz von weinsaurer oder citronensaurer Magnesia zu keinem Nährboden. Dagegen war Biuret in 0,35 proc. Lösung ein Stoff von vorzüglicher Nährkraft. Weinsaures, citronensaures, sowie milchsaures Magnesium und milchsaures Ammon sind das Wachsthum kräftig fördernde Nährstoffe. Folgender Nährboden:

| | |
|------|------------------------|
| 0,35 | pCt. Ammoncarbonat |
| 0,15 | " prim. Kaliumphosphat |
| 0,25 | " Magnesiumsulfat |
| 1,5 | " Glycerin |

bei welchem der Kohlenstoff und der Stickstoff den Tuberkelbacillen neben Glycerin nur als Ammoncarbonat geliefert wurde, genügte den Tuberkelbacillen, um ihren eiweisshaltigen Körper aufzubauen, aber es trat erst spät ein ausgiebiges Wachsthum ein.

Kaliumnitrat und Kaliumnitrit sind als Stickstoffquelle ungeeignet und letzteres wirkt direct giftig.

Oxalsaures Ammon leistete dasselbe, wie citronen- und weinsaures Ammon. Essigsäure Magnesia war nur in mannithaltiger Flüssigkeit brauchbar, besser waren propionsäure Magnesia und propionsaures Ammon. Malonsaures Ammon, mit und ohne Mannit, steht, wie die malonsäure Magnesia, etwas der Propionsäure nach. Bernstein-, Apfel- und Baldriansäure verhielten sich ähnlich.

Versuche der Verfasser, einen Glycerinersatz zu finden.

Glycerinsäure zu 1,5 pCt. zusammen mit:

| | | |
|-------|------|--------------------------|
| 0,5 | pCt. | Asparagin |
| 0,05 | " | Glykose |
| 0,5 | " | KH_2PO_4 |
| 0,075 | " | Magnesiumsulfat |
| 0,25 | " | Magnesiumcitrat |

desgleichen Glycerinphosphorsäure in gleicher Concentration mit derselben Nährmischung konnten Glycerin nicht ersetzen.

Fette als Triglyceride als Glycerinersatz.

Nur die Emulsion von 1 pCt. Olivenöl zu:

| | | |
|-------|------|--------------------------|
| 0,5 | pCt. | Asparagin |
| 0,005 | " | Glykose |
| 0,5 | " | KH_2PO_4 |
| 0,075 | " | Magnesiumsulfat |
| 0,25 | " | Magnesiumcitrat |

zeigte sichtbares Wachsthum.

In gleichem Sinne wurden geprüft 1 und 2 proc. Lösungen von Mannit, Dulcit, Isodulcit, Erythrit, Adonit, ferner Glykose, Lävulose, Mannose, Rohrzucker, Milchzucker, Maltose, Raffinose, weiters Inulin, Stärke, Dextrin, Glykogen, Lävulinsäure, einige Glykoside, wie Arbutin und Phloridzin, und zwar in den, für das Wachsthum günstigsten Mischungen. Ein sehr spärliches Wachsthum war zu bemerken auf Isodulcit, Mannose, Milchzucker, Dextrin, besser war das Wachsthum auf Lävulose und am besten auf Stärkelösung, wo die Tuberkelbacillen nach 3 Wochen schon die Hälfte der Flüssigkeitsoberfläche bedeckt hatten, dann aber in ihrem Wachsthum nicht mehr weiter fortschritten. Sonderbar ist, dass der dem Glycerin so nahe stehende 4 werthige Alkohol Erythrit gar keine Wirkung zeigt. Uebrigens ist die Thatsache, dass in homologen Reihen Substanzen, welche chemisch sich ganz gleich verhalten, in ihrem Verhalten gegen Mikroorganismen durchgreifende Verschiedenheiten aufweisen, mehrfach zu beobachten. Vergl. die Vergährbarkeit in der Zuckergruppe etc.

Ein Versuch zeigte, dass die Tuberkelbacillen auch auf kaliumfreien Nährböden wachsen.

Sämmtliche, auch die einfachst zusammengesetzten Nährböden übten eine Tuberculinwirkung auf tuberculöse Meerschweinchen aus.

Ueber die Eiweisskörper der Tuberkelbacillen machte Dr. v. Hofmann Untersuchungen¹⁾.

Derselbe verfuhr nach folgendem Verfahren:

42 Tuberkelbacillenglycerinagarculturen wurden vom Nährboden ab-

1) Wiener klin. Wochenschr. No. 38. 1894.

gehoben, in destillirtes Wasser gebracht, durch 8 Tage im Eiskasten stehen gelassen und sodann durch Kieselguhr filtrirt. Die mit dem klaren und wasserhellen Filtrat vorgenommenen Reactionen (Biuret, Xanthoprotein) erwiesen das Vorhandensein von Eiweiss. Durch Zusatz von 60 proc. Alkohol erhielt man einen weissen, flockigen Niederschlag, welcher durch seine Reactionen sich als Eiweisskörper erwies. Das Gewicht des Eiweisskörpers war 0,05 g. Derselbe löste sich nur schwer in Wasser.

Der auf dem Kieselguhrfilter zurückgebliebene Rückstand wurde durch 3 Tage mit 1 proc. Salzsäure ausgezogen und hierauf durch Kieselguhr filtrirt. Das Filtrat war farblos, durchsichtig und klar. Die Eiweissreactionen waren positiv. Der saure Auszug wurde zunächst mit einigen Tropfen Sodalösung neutralisirt. Als hierbei keine Fällung eintrat, wurde die Flüssigkeit mit 60 proc. Alkohol versetzt und es entstand ein flockiger Eiweissniederschlag, der 0,04 g wog. Der Filtrerrückstand wurde mit 2 pM. Kalilauge versetzt, durch 8 Tage stehen gelassen und sodann durch Kieselguhr filtrirt. Das Filtrat gab Eiweissreactionen. Dasselbe wurde zuerst mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure neutralisirt, wobei ein ziemlich reichlicher Niederschlag, der auch Eiweissreactionen zeigte und der in sehr verdünnter Sodalösung leicht löslich war, erhalten wurde. Die Gerinnungstemperatur dieses Eiweisskörpers, dessen Gewicht 0,07 g betrug, war bei 60° C.

Wie Thierversuche an tuberculösen und gesunden Meerschweinchen zeigten, waren die Wirkungen dieses Eiweisskörpers der Tuberculinwirkung analog, denn während bei tuberculösen Meerschweinchen noch durch $\frac{1}{4}$ cem = 0,0035 g Reaction erzielt wurde, reagirten die gesunden Thiere zwar auf 1 cem = 0,0035 g, aber auf $\frac{1}{2}$ cem = 0,00175 g nicht mehr.

Beim weiteren Ansäuern fiel aus dem neutralisirten Filtrate des alkalischen Auszuges abermals ein weisslicher Niederschlag in geringer Menge (0,05 g) heraus.

Die angestellten Reactionen zeigten, dass man es auch hier mit einem Eiweisskörper zu thun habe.

Derselbe war in Wasser ziemlich schwer löslich.

Ein dritter Eiweisskörper wurde aus dem alkalischen Auszuge dargestellt, als man das Filtrat der vorigen Fällung mit 60 proc. Alkohol versetzte. Dabei fiel ein weisser Niederschlag heraus, dessen Menge so gering war, dass man sich begnügen musste, die Eiweissreactionen vorzunehmen.

Die nach dem Ausziehen mit Kalilauge auf dem Kieselguhrfilter zurückgebliebene Baacterienmasse wurde nun durch 36 Stunden gekocht, um so den Rest der Eiweisskörper zu gewinnen und dann durch Kieselguhr filtrirt.

Die erhaltene Flüssigkeit gab die Eiweissreactionen.

Beim Erhitzen auf 60° C. trübte sich dieses Filtrat, während bei 65° C. ein reichlicher, weisser Niederschlag auftrat.

Die Menge des in dieser Flüssigkeit enthaltenen Eiweisses betrug 0.21 g. also ebensoviel, wie die Gesamtmenge der früher erhaltenen Eiweisskörper, ein Resultat, das mit den Erfahrungen Buchner's und Römer's übereinstimmt, welche auch durch langes Kochen eine reichlichere Ausbeute an Bacterienproteinen erhielten, als durch Digeriren mit Kalilauge.

Durch Injection dieser Flüssigkeit liess sich nun bei gesunden und tuberculösen Meerschweinchen Temperatursteigerung erzeugen, bei den letzteren auch Localreaction, ähnlich wie durch das neutralisirte Filtrat des alkalischen Auszuges.

Durch 60 proc. Alkohol liess sich aus diesem Filtrate ein weisser Niederschlag ausfällen, welcher in ganz schwach alkalischem Wasser leicht löslich war und die Eiweissreactionen gab.

Injectionen zeigten weniger deutliche Allgemeinerscheinungen als früher, aber stärkere Localreaction.

In Dosen von 0,004 und 0,002 g kam es auch bei gesunden Thieren noch zu einer mässigen Fieberreaction.

Der Rest der auf dem Kieselguhrfilter zurückgebliebenen Bacterienmasse wurde nun durch 3 Tage mit absolutem Alkohol extrahirt, dann filtrirt und der Alkohol am Wasserbade verdampft. Der Rückstand bestand aus einer bräunlichgelben Substanz, die in Wasser nur zum Theil löslich war.

Mit einer Aufschwemmung dieses Rückstandes in ganz schwach alkalischem Wasser wurde eine weisse Maus injicirt. Eine toxische Wirkung liess sich im Gegensatz zu Hammerschlag's Resultaten, welcher im Alkoholextracte der Tuberkelbacillen eine krampferregende Substanz fand, nicht wahrnehmen.

Zum Schlusse wurden die Bacillenreste noch mit Aether extrahirt, filtrirt und der Aether verdampft. Es blieb dabei ein bräunlichgelber Rückstand, welcher in Wasser aufgeschwemmt und einer weissen Maus injicirt wurde, keine toxische Wirkung hervorbrachte.

Es wurden also im Ganzen 5 Arten von Eiweisskörper aus den Tuberkelbacillen erhalten.

1. In Wasser lösliches Eiweiss (Albumin).
2. In verdünnten Säuren lösliches Eiweiss (hauptsächlich Globulin).
3. In verdünnten Alkalien lösliches Eiweiss in dreierlei Formen.
 - a) Durch Neutralisation des alkalischen Auszuges gefällt (Acidalbumin, vielleicht aus Globulin entstanden).
 - b) Durch Ansäuern gefällt.
 - c) Durch Alkohol gefällt.

Eine Arbeit, die sich mit dem Cellulosegehalt tuberculöser Organe beschäftigt, veröffentlichte Dr. med. Toyosaku Nishimura¹⁾.

1) Arch. f. Hyg. 21. 1894.

A. Ott, Die chemische Pathologie der Tuberculose.

1886 wurde von E. Freund in den Jahrbüchern der Gesellschaft der Wiener Aerzte, Bd. 28 eine Arbeit über tuberculöse Organe publicirt. Er fand, dass die Tuberkel und das Blut Tuberkulöser eine Substanz enthalten, welche in ihrer Reaction und in ihrer elementaren Zusammensetzung mit der Cellulose übereinstimme, während Controlanalysen das Fehlen einer solchen Substanz in den Organen und im Blut nicht tuberculöser Menschen erwiesen.

Die Methoden, deren Freund sich zur Isolirung und zum Nachweis der Cellulose bediente, waren verschiedene.

In einer Versuchsreihe wurden die zerkleinerten und mit Alkohol extrahirten Organe (Lungen) mehrere Stunden bis mehrere Tage mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure digerirt und darauf solange decantirt, bis die abgegossene Flüssigkeit kein Reductionsvermögen gegen alkalische Kupferlösung mehr zeigte. Dabei blieben kleine braune Klümpchen von der Grösse der Tuberkel ungelöst zurück. Dieselben waren selbst durch mehrtägiges Kochen mit verdünnter Mineralsäure nicht in Lösung zu bringen, lösten sich aber in concentrirter Schwefelsäure auf. Wurde diese Flüssigkeit mit dem 20 fachen Volum Wasser verdünnt und gekocht, so liess sich Zucker durch die Gährungs- und Reductionsprobe nachweisen. Ebenso verhielt sich tuberculöses Blut. Ferner benutzte Freund das Schulze'sche Verfahren.

Die tuberculösen Organe (Lunge, Milz, Peritoneum, Eiter, getrocknetes Blut) wurden nach Zerkleinerung und Extraction mit Alkohol und Aether der Einwirkung von Salpetersäure und Kaliumchlorat ausgesetzt; es blieben weisse, rundliche Knötchen bezw. bei Blut und Eiter eine weisse, feinflockige Masse ungelöst.

Dieselben wurden über Glaswolle abfiltrirt, mit Wasser gewaschen, mit sehr verdünntem Ammoniak $\frac{3}{4}$ Stunden lang bei 60° digerirt und mit Wasser, Alkohol und Aether extrahirt, ohne sich zu lösen; verhielten sich also wie Cellulose. Schliesslich behandelte er Tuberkel, tuberculöse Wucherungen und Blut mit Schweizer's Reagens; es ging dabei ein Körper in Lösung, der sich auf Zusatz von Essigsäure oder Salzsäure wieder ausschied, also ebenfalls das Verhalten der Cellulose zeigte.

Für die Elementaranalyse wurde die durch Maceration gewonnene Substanz durch Auflösen in Kupferoxydammoniak, Filtriren, Ausfällen etc. gereinigt. Die erhaltenen Werthe stimmten sehr gut auf Cellulose.

| | Gefunden: | | | Berechnet: |
|---|---------------|----------|-------|------------|
| | aus Tuberkeln | aus Blut | | |
| | I | II | III | |
| C | 45.22 | 44.92 | 44.40 | 44.44 |
| H | 6.41 | 6.26 | 6.19 | 6.17 |

Quantitative Bestimmungen wurden nicht ausgeführt, auch finden sich keine Angaben über die Menge der verarbeiteten Organe.

Kabrhel dehnte die Versuche von Freund auf Perlsucht und Impftuberculose aus. Er untersuchte 2 Fälle von Perlsucht, 2 Fälle von

Impftuberculose der Kaninchenlunge und ausserdem 2 menschliche tuberculöse Lungen mit Hilfe der Schulze'schen Methode und bestätigte die Angaben von Freund insofern, als er einen dem Schulze'schen Reagenz Widerstand leistenden Körper fand, welcher durch Behandlung mit concentrirter Schwefelsäure u. s. w. einen Kupferoxyd reducirenden Zucker lieferte. Nicht tuberculöse Organe lieferten auch ihm keine Resultate.

Toyosaku Nishimura machte Versuche mit Lungen und Blut tuberculosekranker Rinder und Fällen von menschlicher, gar nicht oder nur wenig verkäster Miliartuberculose. Zunächst wurden die Organe mit der Jackmaschine zerkleinert, mit Alkohol und Aether extrahirt, getrocknet, längere oder kürzere Zeit mit 2 proc. Schwefelsäure am Rückfluss erwärmt, mit Wasser decantirt, beziehungsweise durch Asbest filtrirt und ausgewaschen und zwar solange, bis eine Probe des Waschwassers die Trommer'sche Probe nicht mehr gab. Die ungelöste Masse, welche stets sehr beträchtlich war und in der sich die von Freund beschriebenen Knötchen niemals wahrnehmen liessen, wurde getrocknet, mit concentrirter Schwefelsäure übergossen, nach 24 Stunden mit dem 20fachen Volum Wasser verdünnt und 5 Stunden lang gekocht.

Die abfiltrirte Flüssigkeit wurde mit Phosphor-Wolframsäure ausgefällt, das überschüssige Fällungsmittel im Filtrat durch Aetzbaryt, sowie dieses durch Einleiten von Kohlensäure entfernt. Auch bei diesem Versuche kann durch den Baryt der Zucker eliminirt worden sein (!). Nun wurde bei schwach saurer Reaction auf ein kleines Volumen eingedampft. In dieser concentrirten Lösung musste sich nun die in den Organen vorhandene Cellulose als Zucker mit Hilfe der Trommer'schen Probe nachweisen lassen. Die Trommer'sche Probe fiel unter 6 Fällen nur 2 mal positiv aus. Zu 2 weiteren Versuchen diente die Methode von Franz Schulze. Die wiederum zerkleinerten und entfetteten Organe wurden zwischen Flanell abgepresst, bei 105—110° getrocknet, mit Kaliumchlorat und Salpetersäure 2—3 Wochen macerirt, durch Asbest abfiltrirt, mit kaltem und heissem Wasser gewaschen, mit sehr verdünntem Ammoniak $\frac{3}{4}$ Stunden bei 60° digerirt und nochmals mit Wasser, Alkohol und Aether behandelt. Auf den Rückstand, welcher Cellulose enthalten musste, wurde concentrirte Schwefelsäure einwirken gelassen und hernach mit der Reductionsprobe auf etwa enthaltenen Zucker geprüft, jedoch ergaben beide Proben ein negatives Resultat.

Nun wurde die Hoppe-Seyler'sche, von G. Lange empfohlene, alkalimethode angewendet.

Die zerkleinerten, mit Alkohol und Aether extrahirten, durch Seide filtrirten und bei 105° getrockneten Organe wurden mit dem 3—4 fachen Gewicht reinen Aetzkalis und der 3—4 fachen Menge Wasser in einer Retorte im Paraffinbade eine Stunde bei 180° behandelt, wobei die Temperatur mittels eines Thermometers, dessen Kugel im Paraffinbade unmittelbar dem Boden der Retorte anlag, gemessen wurde. Später wurde das

10 fache Gewicht der zu untersuchenden Substanz an Aetzkali und nur sehr wenig Wasser verwendet. Nach dem Abkühlen wurde die Schmelze in Wasser aufgelöst, die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert, wobei ein höchst intensiver fäculenter Geruch und feinflockige Fettsäureausscheidung erfolgte, mit Natronlauge wieder schwach alkalisch gemacht und sich selbst überlassen. Nach einiger Zeit wurde geklärt, dann durch einen Asbestpfropf filtrirt, was solange wiederholt wurde, bis die ablaufende Flüssigkeit vollkommen klar war. Der Rückstand wurde mit heissem Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen, nach dem Trocknen mit concentrirter Schwefelsäure übergossen und damit weiter verfahren wie oben beschrieben. Von der Fällung mit Phosphor-Wolframsäure wurde Abstand genommen. Die Reductionsprobe entschied über An- oder Abwesenheit von Cellulose. Zur Untersuchung dienten 2 Fälle von frischer acuter Miliartuberculose, in denen Lunge, Leber und Milz verarbeitet wurden, desgleichen wurden die Organe eines an Impftuberculose gestorbenen Kaninchens untersucht. In allen Proben konnte die Cellulose quantitativ bestimmt werden.

Um die Frage zu entscheiden, woher die Cellulose stamme, züchtete Toyosaku Nishimura Tuberkelbacillenculturen in Glycerinbouillon, filtrirte sie durch Seide mit Wasser bis zum Verschwinden der Glycerinreaction im Filtrat, dann wurde mit Alkohol und Aether gewaschen, und bei 100—105° getrocknet. Die trockene Masse wurde mit Aetzkali eine Stunde bei 180° geschmolzen und ergab eine Endflüssigkeit, welche in 4 Fällen nie reducirte. Cellulose ist also in den Tuberkelbacillen nicht enthalten, wohl aber finden sich in ihnen reichliche Mengen eines Kohlehydrates oder mehrerer Kohlehydrate, welche durch fünfstündiges Kochen mit 2 proc. Schwefelsäure vollständig in Lösung gebracht und in reducirenden Zucker übergeführt werden können.

Während Freund meint, die Cellulose stamme aus den Kohlehydraten der Nahrung und diene als Nährmaterial für die Tuberkelbacillen, hält es Toyosaku Nishimura für möglich, dass die im Organismus wachsenden Tuberkelbacillen Cellulose bilden, während sie es in künstlichen Nährlösungen nicht thun und dass speciell Glycerinbouillon ungünstig für die Cellulosebildung ist. In Anbetracht der Untersuchungen von Cramer (Arch. f. Hyg. Bd. XVI. 1893), welche die Abhängigkeit der Zusammensetzung der Tuberkelbacillen vom Nährboden darthun, erscheint es auch hier unangebracht, tuberculöse Lösungen und Culturen auf Nährböden in Parallele zu stellen.

Ebenfalls im Jahre 1894 erschien eine Arbeit von Isidor Dreyfuss¹⁾, welche unter Anderem auch eine Untersuchung verkäster, tuberculöser Lymphdrüsen enthält.

Derselbe erwähnt, dass die Arbeiten von A. Hammerschlag (Bakteriol. chem. Untersuchungen der Tuberkelbacillen. Monatsh. für

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18. 1894. Isidor Dreyfuss, Ueber das Vorkommen von Cellulose in Bacillen, Schimmel und anderen Pilzen.

Chemie. Bd. 10), welcher Cellulose in Tuberkelbacillen fand, durchaus ungenügende waren, da durch Fliesspapier filtrirt wurde und so die Herkunft der Cellulose fraglich wurde, ferner, dass der Cellulosenachweis nicht einwandfrei war, da nach der, der Reductionsprobe vorhergegangenen Behandlung wohl noch verschiedene reducierende Körper in der Substanz sein konnten. Ausserdem hatte Hammerschlag kohlehydratreiche Nalösungen verwendet.

Der Weg, den Dreyfuss einschlug, war folgender:

Die Objecte wurden mit Wasser gewaschen, mit Alkohol, Aether, verdünnter 2 proc. Salzsäure, verdünnter 2 proc. Natronlauge extrahirt, mit sammtlichen Extractionsmitteln einige Tage stehen gelassen und dann erwärmt. Der nach der Extraction mit diesen 4 Medien bleibende Rest wurde sodann im Oelbade mit concentrirtem Alkali auf 180° erhitzt, wodurch die Cellulose unverändert bleibt. Die Substanzen sind, mit etwas Wasser befeuchtet, mit dem 10 fachen Gewicht Aetzkali zu erhitzen. Verdünntes Kali kann zersetzend wirken. Bleibt nun nach diesem Process ein ungelöster Rest, der nach Auflösung in concentrirter Schwefelsäure und Kochen der verdünnten Lösung den Nachweis von Traubenzucker gestattet, so darf es nach Versuchen von Hoppe-Seyler als sicher gelten, dass jener ungelöste Rückstand aus Cellulose bestand, und es mag erkannt werden, wie unsicher die Untersuchungen waren, die nach einfacher Extraction mit Alkohol, Aether und höchstens noch mit ganz verdünnter Natronlauge in dem Reste nach Cellulose suchten, in einem Reste also, der ganz gut andere Kohlehydrate von ähnlicher Zusammensetzung enthalten konnte, sowie andere Körper, die nach dem Kochen mit Saure Kupferoxyd reduciren, ohne Traubenzucker zu sein.

Es wurde also nach dem Erkalten die Masse aus der Retorte herausgewaschen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und, da sich dabei in der Regel sehr viel Kohlensäure entwickelte, einige Zeit im Vacuum zum Absetzen des Ungelösten stehen gelassen. Sodann wurde das Ganze durch Asbest filtrirt, das auf dem Filter gebliebene gut gewaschen und das ganze Filter im Luftbade bei 105° gut getrocknet, die getrocknete Masse bis zur Durchtränkung des Asbestes mit concentrirter Schwefelsäure übertropft und kurze Zeit über concentrirter Schwefelsäure stehen gelassen. Die Masse wurde nachher mit etwa der 20 fachen Wassermenge übergossen, sodass sie ungefähr 5 pCt. Säure enthielt und über freier Flamme 1–2 Stunden erhitzt, noch heiss neutralisirt in der Regel mit Bariumcarbonat, filtrirt und eingedampft. Bei der so entstandenen Syrop wurde sodann die Untersuchung auf Traubenzucker, und zwar mit der Frenconer'schen und der Phenylhydrazinprobe vorgenommen.

Dreyfuss benutzte die vorstehend geschilderte Methode unter Anderem zur Nachprüfung des Befundes von C. Freund (Wiener med. Jahrbuch 1886), welcher in verkasten, tuberculösen Lymphdrüsen, sowie in allen tuberculösen Geweben und dem Blute Cellulose fand.

Dreyfuss behandelte eine grössere Menge verkaster tuberculöser Lymphdrüsen wie oben angegeben. Nach der Behandlung mit Natron-

lange war in der mittlerweile beim öfteren Filtriren hinzugekommenen Asbestmasse makroskopisch nichts mehr zu sehen und auch mikroskopisch gelang es nicht, die von Freund angeblich erreichte Blaufärbung mit Jod-Chlorzink zu erzielen. Nach der Extraction mit Natronlauge wurde die ganze Asbestmasse in üblicher Weise mit concentrirtem Alkali auf 180° erhitzt und dann weiter behandelt behufs Umwandlung von etwa vorhandener Cellulose in Dextrose. Die dann folgende Untersuchung auf letztere ergab deutliche Reduction von alkalischer Kupferlösung. Die Phenylhydrazinprobe lieferte einen ziemlich reichlichen Niederschlag von kleinen Glukosazonkryställchen. Ein Theil des Asbestes wurde mit Kupferoxydammoniak übergossen und aus dem abfiltrirten Kupferoxydammoniak durch verdünnte Salzsäure ein im Säureüberschuss unlöslicher Niederschlag, also Cellulose, gewonnen. Die Phloroglucinsalzsäureprobe (auf Pentaglukosen) ergab nur einen schwach röthlichen Schimmer. Die Mannoseuntersuchung (Niederschlag durch Phenylhydrazinaacetat in der Kälte) ergab ein negatives Resultat. Es konnte also im Wesentlichen nur Cellulose constatirt werden, die bei der Hydrolyse Dextrose lieferte.

Nach Dreyfuss ist die in den tuberculösen Geweben vorkommende Cellulose auf die darin befindlichen Bacillen zurückzuführen.

Im Jahre 1897 erschien eine Arbeit von G. Marpmann über Morphologie und Biologie des Tuberkelbacillus¹⁾. Der Tuberkelbacillus gehört zu den Cellulosepilzen, welche in ihren Zellkörpern echte Cellulose bilden und die Cellulosereaction geben. Diese Pilze sind, soweit bekannt, alle aerob und die Cellulose bildet sich nur bei Luftzutritt. Dagegen bilden die anaeroben Pilze immer oder bei bestimmten Bedingungen Gase, die Wasserstoffverbindungen der Componenten von Eiweisskörpern und von Kohlehydraten sind. Bei solchem anaeroben Wachsthum kann Kohlenwasserstoff und Schwefelwasserstoff, als auch Ammoniak und Phosphorwasserstoff gebildet werden. Marpmann gelang es nie, in Tuberkelbacillenculturen solche Wasserstoffverbindungen aufzusammeln; selbst dann nicht, wenn Glycerinagar mit Calciumphosphat gemischt wurde. Dies ist der neue Nährboden Marpmann's, den derselbe bei eiweiss-spaltenden Pilzen benutzt, um die Bildung von Schwefelwasserstoff zu erkennen. Phosphorwasserstoff tritt niemals in solcher Menge auf, dass sich Gasblasen bilden. Von Marpmann wurden 3 phosphorhaltige Nährböden mit Tuberkelbacillen geprüft.

I. Nährgelatine oder Agar mit Calciumphosphat und Glycerin giebt einen weissen, porzellanartigen Nährboden, worauf die anaeroben Culturen sehr gut wachsen, theils unter Phosphorwasserstoffentwicklung. Der Tuberkelbacillus wächst trockenhäutig ohne Gasbildung.

II. Nährgelatine oder Agar mit glycerinphosphorsäurem Kalk. Der Nährboden ist durchsichtig und verhält sich gegen Anaerobia wie I. Der Tuberkelbacillus wächst feuchthäutig, sehr intensiv, es entwickelt

1) Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XXII. 1897.

sich ein Gas, welches Silberpapier schwärzt (vielleicht eine Spur Phosphorwasserstoff).

III. Lecithinnährböden aus Rohlecithin¹⁾. Die Tuberkelbacillen sind sehr üppig und bedeutend besser entwickelt als auf I.

Die anaeroben Bacterien wachsen hier sehr energisch und auch der Tuberkelbacillus bildet üppige, feuchte Beläge. Phosphorwasserstoff entsteht bei anaerober Fäulniss sehr leicht und ist durch seinen Geruch oder durch Reactionen zu erkennen. Empfindliche Reagentien auf denselben sind entweder concentrirte Schwefelsäure, die das Gas langsam absorhirt und die Lösungen der Edelmetalle. Zweckmässig werden die Lösungen auf Filtrirpapier gebracht und dieses in den Gährungsgefässen befestigt. Goldchloridpapier wird braun bis violett, Silbernitratpapier braun und schnell schwarz, Sublimatpapier gelb, während Bleinitratpapier unverändert bleibt. Schwärzt sich das letztere, so ist Schwefelwasserstoff vorhanden, daher muss man bei jeder Prüfung auf Phosphorwasserstoff gleichzeitig Bleipapier verwenden, um die Schwefelwasserstoffgegenwart zu erkennen. Für den Nachweis von Phosphorwasserstoff bei Culturen soll man stets schwefelfreie Substrate anwenden, um den Schwefelwasserstoff auszuschliessen. Auf Lecithin wachsen die Tuberkelbacillen sehr energisch, die Phosphorwasserstoffreaction ist schwach und auch andere Reductionsgase treten nur in Spuren auf. Nach 5—6 Tagen färben sich jedoch die Metallpapiere gelblich, wenn die Cultur anaerob ist. Der Tuberkelbacillus ist facultativ aerob und bildet ebensowohl Reductions- als Oxydationsproducte.

Die Cholerabacterien geben bei schwefelfreiem Lecithinsubstrat sofortige Bräunung der Metallpapiere und nach einigen Tagen ist selbst knoblauchartiger Geruch wahrzunehmen. Befeuchtet man das Silberpapier mit verdünnter Salpetersäure, hängt es so feucht in virulente Choleraculturen auf Lecithinagar bei Luftabschluss, so wird das Papier nach 24 Stunden schwarz und zeigt im Dunkeln schwache Phosphorescenz.

Beim Tuberkelbacillus wurde nie Phosphorescenz beobachtet, auch wurde die Braunfärbung des Metallpapiers verhindert, wenn die Verschlusswolle mit einigen Tropfen Mantollösung (?) befeuchtet war. Das Mantol verhindert in erster Linie das abnorme Wachsthum der Bacterien und das Auftreten von Reductionsproducten.

1) Anmerkung: Lecithin $C_{44}H_{90}NPO_9$ ist eine Verbindung der Glycerinphosphorsäure mit Cholin oder auch anderen Basen, wird roh gewonnen durch Auskochen von Ochsengehirn mit Alkohol, abfiltriren und eindampfen. Es scheiden sich gelbliche Massen ab, die zwischen feuchtem Filtrirpapier abgepresst und von den gelösten Fetten und Oelen befreit werden. Diese Lecithinmassen, in die 10 fache Menge Wasser eingetragen, werden geschüttelt und der entstandene Brei wird in die Röhrchen eingefüllt. Man muss durch wiederholtes Erwärmen auf 50° sterilisiren, da durch Kochen eine Zerlegung des Lecithins eintreten würde.

Phosphorwasserstoff wird von Blut und von Lymphe leicht absorbiert und daher kommen die schweren Vergiftungen bei denjenigen Bacillen vor, welche specifisch Phosphorwasserstoff bilden.

Die toxikologischen Erscheinungen zwischen einer Phosphorwasserstoffvergiftung und der Cholera asiatica sind sehr ähnliche, und Phosphorwasserstoff entsteht bei der Entwicklung der Cholerabacillen.

Im Jahre 1898 erschien eine Mittheilung über die Chemie der Tuberkelbacillen von Dr. W. G. Ruppel¹⁾.

Zur Bereitung des Koch'schen Tuberculins wurde bekanntlich derart verfahren, dass die Culturflüssigkeiten in Gemeinschaft mit den Bacillen in Dampfapparaten unter gewöhnlichem Druck auf $\frac{1}{10}$ des Volumens eingeeengt wurden. Erst nach dem Eindampfen wurde eine Trennung der Bacillenleiber von der Flüssigkeit durch Filtration vorgenommen. Der Zweck dieses Verfahrens war der, neben der Concentration der Flüssigkeiten eine gewisse Auslaugung der Bacillen herbeizuführen.

Da sich bei häufiger Wiederholung dieses Koch'schen Darstellungsverfahrens herausgestellt hatte, dass die Tuberkelbacillen bei dieser Behandlungsweise eine bedeutende Herabsetzung ihrer Wirksamkeit erleiden, ein Verlust, welcher mit der verhältnissmässig geringen Zunahme des Tuberculins an wirksamer Substanz in keinem befriedigenden Verhältniss steht, so nahm Ruppel von diesem Auslaugungsverfahren sehr bald Abstand und verarbeitete die Culturflüssigkeiten und Bacillen stets getrennt.

Die Filtration der Massenculturen (es kamen meistens 50 Liter Nährbouillon nach 4 wöchentlichem Wachsthum der Bouillon auf einmal zur Verarbeitung) geschah durch Absaugen auf grossen Porzellannutschen, wobei es leicht gelingt, völlig klare Filtrate zu erhalten. Diese Filtrate wurden in Vacuum-Destillirapparaten bei Temperaturen von 30—40° C. bis auf $\frac{1}{20}$ ihres Volumens eingeeengt.

Im Gegensatz zu den Bacillen (Tb.) pflegt Ruppel die Filtrate resp. die eingeeengten Flüssigkeiten mit der Bezeichnung Tub. F., Tuberculose-Filtrat zu benennen.

Um die wirksamen Bestandtheile des Tub. F. in feste Form überzuführen, kann man mit fast gleichem Erfolg für den Wirkungswerth der resultirenden Präparate 2 verschiedene Wege einschlagen. Erstens nämlich die fractionirte Alkoholfällung und zweitens die Alkoholfällung nach vorausgegangener mehrtägiger Dialyse.

Zur fractionirten Alkoholfällung, versetzt man am zweckmässigsten die zu fällende Flüssigkeit sehr allmählich mit dem doppelten Volum absoluten Alkohols.

Der abgeschiedene Niederschlag setzt sich sehr rasch ab, wird durch Decantiren von der überstehenden Flüssigkeit getrennt, noch 3 bis 4 mal mit 66 proc. Alkohol, dem man zu je 1 Liter 25 cem gesättigte Kochsalzlösung hinzufügt, darauf mit absolutem Alkohol gewaschen, auf

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26. 1898.

einer Nutsche mittelst der Saugpumpe gesammelt und schliesslich im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

Die Ausbeute beträgt in diesem Falle 5 g aus einem Liter der ursprünglichen Bouillon.

Die so erhaltenen Präparate (Tub. F. Alkohol 66 pCt.) stellen körnige, nur wenig hygroskopische Pulver dar, welche in der 5 fachen Menge Wasser leicht löslich sind.

Essigsäure erzeugt in der Lösung einen sehr geringen Niederschlag (Acroalbumose).

Kochsalz bringt in neutraler Lösung eine ziemlich beträchtliche Fällung von primären Albumosen hervor, im Filtrat dieser Fällung erzeugt Essigsäure nunmehr einen bedeutenderen Niederschlag, bestehend aus einem Gemisch von primären und Deuteroalbumosen.

Die Hauptmenge der Substanz bleibt aber auch nach Kochsalz und Essigsäurefällung in der Lösung zurück und kann nach Dialyse und Eindampfen durch Eintragen in Alkohol niedergeschlagen werden. Auf diesem letzteren Wege konnten aus 25 g der ursprünglichen durch fractionirte Alkoholfällung erhaltenen Substanz nicht weniger als 18 g eines Körpers erhalten werden, dessen wässrige, neutrale Lösung beim Sättigen mit Kochsalz keinerlei Trübung erfuhr, welcher jedoch durch Ammonsulfat vollkommen aussalzbar war und somit als Deuteroalbumose angesprochen werden musste. Dieses Präparat bestand demnach mindestens aus 64 pCt. Deuteroalbumose. Zu anderen Präparaten gelangt man, indem man die im Vacuum eingeengten Nährflüssigkeiten einer vierägigen Dialyse gegen strömendes Wasser unterwirft. Nach dieser Zeit beobachtet man, dass sich die Schläuche mit einer ziemlich dicken Schicht einer schleimigen, in Wasser unlöslichen Substanz der Heteroalbumose überzogen haben. Ein Theil dieser Albumose befindet sich noch in der Flüssigkeit und kann durch Centrifugiren leicht beseitigt werden. Nach dem Centrifugiren wird die Flüssigkeit im Vacuum bis auf $\frac{1}{20}$ ihres Volumens eingedampft und mit absolutem Alkohol, unter Zusatz geringer Mengen Kochsalz und nach vorausgegangenem schwachen Ansäuern mit Salzsäure gefällt.

Auf diese Weise erhält man einen völlig farblosen, flockigen Niederschlag, dessen weitere Verarbeitung keinerlei Schwierigkeiten verursacht, sowohl Heteroalbumose und Pepton, welche beide den Alkohollösungen einen harzigen Charakter zu verleihen pflegen, wie auch das Glycerin durch die Dialyse entfernt sind.

Fast in allen Fällen betrug die Ausbeute nach der Dialyse etwa 5 g aus einem Liter der ursprünglichen Culturflüssigkeit. Seiner Zusammensetzung nach besteht dies Präparat, welches die Bezeichnung Tub. F. dialys. erhielt, aus mindestens 60 pCt. Deuteroalbumose.

Das Koch'sche Tuberculin enthält auch sogen. Akroalbumose Kühne's. Die Hauptmenge dieser Substanz muss den Tuberkelbacillen selbst ihren Ursprung verdanken, was aus dem Umstande sicher hervor-

geht, dass die aus Koch'schem Tuberculin durch Essigsäure abgeschiedenen Körper phosphorhaltig sind.

Aus den bisherigen Versuchen geht hervor, dass den Tuberkelbacillen ein typisches Verdauungsvermögen eigenthümlich ist, vermöge dessen sie Eiweisskörper bis zur Bildung von Pepton unter gleichzeitigem Auftreten des Tryptophans in alkalischer Lösung zu spalten im Stande sind.

Die Tuberkelbacillen selbst stellen nach dem Abfiltriren schneeweisse, caseinähnliche Massen dar, welche sich nach dem Auswaschen mit sterilem Wasser im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure zu einer schwach graugefärbten, äusserst spröden Masse trocknen lassen.

Nach Ruppel sind es 3 Kategorien fettähnlicher Substanzen, welchen man durch successive Extraction mit kaltem Alkohol, heissem Alkohol und schliesslich mit Aether gelangt.

Kalter Alkohol extrahirt etwa 8 pCt. vom Gesamtgewichte der Bacillensubstanz und nimmt während der Extraction eine intensive Rothfärbung an. Diese Rothfärbung rührt offenbar von einem Farbstoffe her, welcher in den Bacillen nicht als solcher präexistirt, sondern hier in Form eines Chromogens - - oder richtiger gesagt, in Form eines Leukokörpers, aus dem erst der Sauerstoff der Luft den Farbstoff bildet, aus welchem erst der Alkohol, wahrscheinlich unter dem Einflusse des Sauerstoffes der Luft, den rothen Farbstoff bildet. Die Bildung dieses Farbstoffes kann man auch beobachten, wenn man mit Alkohol gewaschene Bacillen zum Trocknen der Luft exponirt.

Der Alkoholextract zeigt nach dem Verdunsten des Alkohols eine schmierige Consistenz und enthält eine nicht unerhebliche Menge freier Fettsäuren.

Hat man durch Behandeln der schmierigen Masse mit Sodalösung und Aether, die freien Fettsäuren entfernt, so erhält man nach dem Verdunsten des Aethers eine Fettmasse, deren Schmelzpunkt zwischen 55 und 60° liegt. Diese Fettmasse lässt sich leicht verseifen und liefert hierbei neben freien Fettsäuren einen in Aether löslichen Körper, welchen Aronson mit Recht als einen höheren Alkohol bezeichnet hat.

Heisser Alkohol extrahirt aus den mit Alkohol in der Kälte erschöpften Bacillen weitere Wachsmassen, welche sich beim Erkalten des Lösungsmittels als völlig farblose Körper abscheiden. Diese Verbindungen sind nur sehr schwierig zu verseifen, scheinen aber auch aus Fettsäureestern höherer Alkohole zu bestehen.

Der Aetherextract liefert schliesslich wiederum Substanzen, deren Schmelzpunkt bei 65 - 70° C. liegt und welche beim Erhitzen sich schon durch den Geruch zu erkennen geben.

Die Gesamtmenge der durch Alkohol und Aether extrahirten Substanzen ist je nach dem Alter der Culturen sehr bedeutenden Schwankungen unterworfen. Nach einer sehr grossen Anzahl von Versuchen betrug dieselbe im Minimum 8- 10 pCt., im Maximum 25 bis 26 pCt. des Gesamtgewichtes der Bacillen.

Behandelt man intacte Tuberkelbacillen mit Wasser oder auch mit

verdünnten Alkalien, wie z. B. mit 1 proc. Sodalösung, so erhält man fadenziehende, schlecht filtrirende Lösungen, welche am zweckmässigsten durch Centrifugiren von den Bacillen getrennt werden.

Die durch Wasser oder verdünnte Alkalilösungen aus intacten Bacillen erhaltenen Extracte zeigen häufig die Eigenthümlichkeit, alkalische Kupferoxydlösungen zu reduciren, ein Reductionsvermögen, welches nach dem Erhitzen mit Säuren eine beträchtliche Zunahme erfährt. Die Essigsäurefällungen besitzen nach dem Spalten mit Salzsäure nur sehr geringe reducirende Eigenschaften.

Die eigentliche mucinähnliche Substanz, welche den Lösungen ihre fadenziehende Eigenschaft und ihr Reductionsvermögen nach der Spaltung durch Säuren verleiht, ist nicht fällbar durch Essigsäure, wohl aber fällbar durch Essigsäure und Alkohol.

Durch verdünnte Alkalien werden ca. 15 pCt. im Mittel vom Gesamtgewichte exsiccatorrockener Bacillen extrahirt.

Die Lösungen wurden zunächst mit Essigsäure neutralisirt, im Vacuum auf $\frac{1}{10}$ ihres Volums eingengt, angesäuert und mit Alkohol gefällt, ohne dass die durch Essigsäure allein fällbare Substanz abgesondert wurde.

Die so erhaltenen festen Präparate wurden bezeichnet mit T.S. (Tuberkelbacillen-Sodaextract).

Zu Producten, welche ähnlich sind, gelangt man durch Extraction der Tuberkelbacillen mit Wasser oder besser mit 2—5 proc. Glycerinlösungen in der Siedehitze.

Die hierbei erhaltenen Lösungen besitzen gleichfalls eine schleimige, fadenziehende Beschaffenheit und enthalten ebenfalls geringe Mengen durch verdünnte Essigsäure fällbarer Substanzen. Die festen Präparate, welche Ruppel aus diesen Auszügen durch Alkoholfällung erhielt, bezeichnet er mit T.Gl. (Tuberkelbacillen-Glycerinextract). Dieselben waren in Wasser ziemlich schwer löslich und enthielten beträchtliche Mengen anorganischer Substanzen.

Lässt man Verdauungsflüssigkeiten, wie Pepsinsalzsäure oder Trypsin in alkalischer Lösung auf die Bacillen einwirken, gleichgültig, ob man vorher eine Extraction der Fette vorgenommen hat oder nicht, so gehen hier selbst bei sehr lange fortgesetzter Einwirkung der Fermente nur sehr unwesentliche Mengen der Eiweisssubstanzen der Bacillen in lösliche Modificationen über. Günstiger gestaltet sich die Ausbeute an löslichen Eiweisskörpern, wenn man gespannte Wasserdämpfe auf gut entfettete Bacillen einwirken lässt.

Zu diesem Zwecke wurden die Bacillen zunächst mit 1 proc. Sodalösung extrahirt oder auch mit Glycerinlösungen ausgekocht, mit Alkohol getrocknet, sehr gründlich entfettet, getrocknet und fein zerrieben.

Die staubfeine Masse wurde dann mit der 10 fachen Menge einer 5 proc. Glycerinlösung $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden im Autoclaven auf 150° erhitzt. Darauf wurde die noch heisse Masse filtrirt. Das anfänglich klare Filtrat trübt sich beim Abkühlen und setzt bei längerem Stehen unlösliche Bodensätze ab, welche mittels der Centrifuge leicht entfernt werden können.

Die Hauptmenge der bei diesem Verfahren in lösliche Form umgewandelten Substanzen beträgt etwa 18—20 pCt. der Gesamtmenge der angewandten Bacillen und besteht ausschliesslich aus Albumose ähnlichen Producten, ganz analog den Atmidalbumosen Neumeister's. Die in unlöslicher Form abscheidenden Substanzen bilden nur äusserst geringe Mengen. Bemerkenswerth ist, dass diese eigenartigen Körper, welche auf keinerlei Art wieder zur Lösung gebracht werden konnten, in mehreren Fällen die Hauptmenge der, aus den Bacillen in Freiheit gesetzten, wirksamen Substanz enthielten.

Das Gemisch der Atmidalbumosen bildet dunkel gefärbte Lösungen, welche durch Ammonsulfat, durch Kochsalz, namentlich bei Salzsäure-gegenwart, durch Ferrocyanwasserstoffsäure, am besten jedoch durch absoluten Alkohol nach Zusatz geringer Mengen Kochsalz und Salzsäure niedergeschlagen werden.

Die Alkoholniederschläge bilden nach dem Trocknen schneeweisse, lockere Pulver, deren Mengen 18—20 pCt. vom Gewicht der angewandten entfetteten Bacillen betrug. Ruppel nennt diese Präparate T.D. und die unter erhöhtem Druck ausgelaugten Bacillen Tb.R. (Restbacillen).

Diese Tb.R. zeigten die Eigenthümlichkeit, dass sie, wenngleich vor der Extraction unter Druck vollkommen mit Alkohol und Aether erschöpft, nunmehr wiederum erhebliche Mengen fettähnlicher Substanzen aufweisen. Thatsächlich kann man diesen Restbacillen durch Behandeln mit Alkohol und Aether noch 10—15 pCt. ihres Gewichtes entziehen.

Nach der Extraction der Tb.R. durch Alkohol und Aether konnte eine weitere Portion der Eiweisssubstanz der Bacillen durch nochmaliges Erhitzen im Autoclaven in lösliche Form übergeführt werden.

Durch diese 2. Operation konnten noch 6—8 pCt. der Restbacillen in lösliche Form übergeführt werden.

Diese zweiten Auszüge verhielten sich den ersten ganz analog, nur dass die Menge der sich beim Abkühlen der Lösungen abscheidende Substanz eine noch weit geringere war, als bei der ersten Extraction.

Uebersicht aller aus 50 Liter Culturflüssigkeit gewonnenen Producte.

| 50 Liter Culturflüssigkeit | |
|---|---|
| 50 Liter Filtrat | 255 g Tb. (Exsiccator-trocken) |
| 125 g Tub. F. Alkohol 66 pCt. aus 25 Liter Culturflüssigkeit | 30 g T.S. aus 256 g Tb. (Exs. tr.) |
| 85 g Tub. F. dialysirt aus 25 Liter. | 207 g Alkohol Tb. aus 255 g Tb. |
| Die Culturflüssigkeit enthielt im Liter: | 176 g ätherentfettete Tb. |
| 10 g Fleischextract | 35 g T.D. aus 176 g entfetteten Tb. |
| 10 g Pepton | 130 g entfettete Tb.R. |
| 20 g Glycerin | 16 g T.D.I. aus 130 g Tb.R. |
| 5 g Kochsalz | 110 g Tb.R.I. (mit Alkohol und Aether getrocknet.) |
| 10 cem Normalnatronlauge. | |

Den Bacillen waren demnach im Ganzen 81 g Substanzen in löslicher Form entzogen worden, oder 31,7 pCt. ihres Trockengewichtes. Durch Alkohol und Aether wurden 60 g fettähnliche Substanzen extrahirt, oder 23,5 pCt. Durch alle Extractionen zusammen hatten demnach die Bacillen einen Gewichtsverlust von 55,2 pCt. erlitten.

Die völlig ausgelaugten Rückstände bilden graue Substanzmassen, welche durch den positiven Ausfall der Millon'schen Reaction den Eiweisskörpern zugehören. In concentrirter Salzsäure löst sich nach längerem Stehen ein grosser Theil dieser Massen auf. Kocht man diese Restbacillen mit concentrirter Salzsäure, so erhält man Lösungen, welche Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduciren. Es scheint demnach ein grosser Theil der Tuberkelbacilleneiweisskörper aus Keratin- oder Chitin-ähnlichen Substanzen zu bestehen.

Rührt man zerkleinerte Bacillen mit Wasser an, so liefern sie leicht milchige Emulsionen. Centrifugirt man dieselben, so fallen die ausgelaugten Bacillen zu Boden, während sich oberhalb derselben eine völlig durchsichtige, schwach opalisirende, gelbliche Flüssigkeit absetzt. Trocknet man die von der Flüssigkeit getrennten Bacillen im Exsiccator, so zeigt sich, dass sie annähernd die Hälfte ihres Gewichtes eingebüsst haben.

Die Reaction dieser Lösung ist meist sehr schwach alkalisch oder auch neutral; die Lösung enthält keine coagulirbaren Eiweisskörper, liefert von allen Eiweissreactionen nur deutliche Biuretreaction und fällt genuine Eiweisskörper aus deren Lösungen. Essigsäure erzeugt in der Flüssigkeit eine beträchtliche, in Säureüberschuss unlösliche, in verdünnten Alkalien lösliche Fällung.

Diese durch Essigsäurefällung erhaltene Substanz enthält annähernd über 4 pCt. Phosphor.

Die neue Verbindung liefert weder Millon'sche, noch Xanthoproteinreaction, wohl aber Biuretreaction. Ca 25 g dieser Substanz wurden mit 1 pCt. Schwefelsäure ausgeschüttelt und so Lösungen erhalten, welche auf Zusatz von absolutem Alkohol einen völlig farblosen, flockigen Niederschlag abschieden.

Nach Filtriren und Trocknen wurde 0,7 g weisser, lockerer, pulverförmiger Niederschlag erhalten.

In der warmen Lösung erzeugte Barytwasser einen Baryumsulfatniederschlag. Wurde dieser durch Filtration entfernt und das Filtrat von Neuem mit Alkohol gefällt, so entstand ein Niederschlag, dessen wässrige Lösung alkalisch reagirte; es lag also hier die freie Base des als Sulfat erhaltenen Körpers vor.

In der warmen neutralen Lösung des Sulfats erzeugt Natriumpikrat einen Niederschlag, aus welchem sich das ursprüngliche Sulfat durch Zerlegen mit Schwefelsäure nach Entfernung der Pikrinsäure durch Ausschütteln mit Aether zurückgewinnen lässt. Die auf diesem Wege gereinigte Substanz ist phosphorfrei. Ihre ammoniakalische Lösung fällt Lösungen genuiner Eiweisskörper und primärer Albumosen. Eine Lösung der Substanz liefert nur die Biuretreaction von den Eiweissreactionen.

Es erfüllt somit diese Verbindung fast alle Bedingungen, welche A. Kossel für die Protamine fordert. Vor der Hand erscheint es allerdings verfrüht, den beschriebenen Körper, der keineswegs als einheitlich erwiesen ist, unter diese wohl definirten Verbindungen einzureihen.

Ruppel schlägt für diese neue Verbindung den Namen Tuberculosamin vor.

Nach den bisherigen Untersuchungen ist das Tuberculosamin in den Tuberkelbacillen an eine Nucleinsäure gebunden, da es gelang, aus den Rückständen der Muttersubstanz des Protamins nach dem Ausschütteln mit Schwefelsäure eine stark phosphorhaltige Säure zu isoliren, welche genuine Eiweisskörper fällen kann.

Das Vorhandensein dieser Nuclein-Protaminverbindung erklärt noch nicht die Eigenschaft dieser Lösungen genuine Eiweisskörper zu fällen.

Fällt man die Filtrate des Essigsäureniederschlages mit salzsäurehaltigem Alkohol, so erhält man typische Fällungen, welche alle Eigenschaften der Nucleinsäure haben, die sich also in den Extracten findet und diese Thatsache erklärt.

Nach dem Abfiltriren und Auswaschen mit Alkohol und Aether bilden diese Niederschläge trockene Pulver, welche sich in Wasser (bes. wenn Alkali da ist) leicht lösen. Diese Lösungen liefern Eiweissreactionen nicht, erzeugen hingegen in genuinen Eiweisskörperlösungen Fällungen.

Aus dem, durch Schwefelsäure extrahirten Rückstand, wurde eine Substanz von den Eigenschaften der Nucleinsäure erhalten mit 9,42 pCt. Phosphorgehalt. Diese Substanz bezeichnet Ruppel als Tuberculinsäure.

Sie findet sich zum Theil in freiem Zustande in den wässrigen Extracten der Tuberkelbacillen.

Eine Abhandlung zur Biologie der Tuberkelbacillen veröffentlichte Dr. Hans Aronson¹⁾.

Der Ausgangspunkt seiner Untersuchungen waren die Beobachtungen Unna's, der durch mikrochemische Reactionen einen Fettgehalt in den Tuberkelbacillen zu constatiren glaubte. Aronson stellte sich Tuberkelbacillenmassenculturen her auf Glycerinbouillon. Die Masse wurde gemahlen und mit einer Mischung von 5 Theilen absolutem Aether und 1 Theil absolutem Alkohol zuerst mehrmals kalt, dann warm am Rückflusskühler extrahirt.

Es wurde durch ein einfaches Faltenfilter filtrirt und der Aether und Alkohol vertrieben. Die gelbbraune Masse betrug 20–25 pCt. vom Gewichte der trockenen Tuberkelbacillen.

Aronson stellte sich 70 g dieser extrahirten Substanz her und fand, dass dieselbe 17 pCt. freie Fettsäuren enthält, die meist in Alkohol löslich sind. Der übrige Theil erwies sich als Wachs, denn die Substanz ergab beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge einen sehr beträchtlichen unverseifbaren (d. i. wasserunlöslichen) Antheil, der in Aether, Petroläther, Aceton löslich ist; ferner löste er sich beim Kochen

1) Berliner klin. Wochenschr. No. 22. 1898.

mit Essigsäureanhydrid unter Bildung eines Acetates und wurde hierdurch als Alkohol charakterisirt. Der durch Spaltung des Wachses entstehende Alkohol ist verschieden von Cholesterin, da er nicht die Liebermannsche Reaction mit Chloroform und Schwefelsäure gab.

Auch auf einfachen Nährböden, z. B.

| | | |
|------|------|--------------------------|
| 0,6 | pCt. | Mannit |
| 0,25 | " | citronensaure Magnesia |
| 0,1 | " | Ammonsulfat |
| 0,15 | " | Asparagin |
| 0,5 | " | KH_2PO_4 |
| 1,5 | " | Glycerin |

wie sie Proskauer und Beck¹⁾ angeben, produciren die Tuberkelbacillen dasselbe Wachs, aber nur ca. 10 pCt. der getrockneten Bacillenmasse erhält man als Ausbeute.

Auch auf glycerinfreien Nährböden entwickelte Tuberkelbacillen zeigen die typische Farbenreaction.

Schon Klebs erwähnt, dass die ätherlösliche Substanz die spezifische Färbung der Tuberkelbacillen bedingt.

Aronson fand, dass auch in den Diphtheriebacillen Fett enthalten ist, welches sich ebenso wie Tuberkelwachs leicht mit Carbofuchsin färbt. Während aber Diphtheriefett durch salzsauren Alkohol sehr leicht entfärbt wird, zeigt die Tuberkelbacillenfärbung grosse Widerstandskraft und behält lange die Färbung.

Das Tuberkelbacillenwachs ist zum grössten Theil nicht in den Bacillen, sondern dazwischen als Secretionsproduct. Dieses extrabacilläre Wachs wird zuerst gelöst. Aber auch nach mehrfacher Extraction zeigen die Bacillen noch immer Farbreactionen. Ein kleiner Theil wird nach der Fuchsinfärbung durch Salpetersäure leicht entfärbt und nimmt bei der Nachbehandlung Methylenblaufarbe an. So nöthigt diese Beobachtung wieder zur Annahme einer widerstandsfähigen Bacterienhülle, während die mangelnde Entfärbung durch Salpetersäure auch ohne Annahme einer solchen zu erklären ist. Setzt man geringe Mengen Salzsäure zum Aether-Alkoholgemisch und kocht mehrmals längere Zeit am Rückfluss, so verschwindet bei allen Bacillen plötzlich die Säurefestigkeit und man erhält noch eine beträchtliche Menge des Wachses in der Extractionsflüssigkeit.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen:

2,5 g Tuberkelbacillen wurden bei 100—105° getrocknet und zerrieben.

A. Mit je 125 g absolutem Aether + 25 g absolutem Alkohol behandelt.

| | | | |
|----|---------|--------|-------|
| 1. | Extract | 2,80 g | Wachs |
| 2. | " | 0,93 g | " |
| 3. | " | 0,35 g | " |
| 4. | " | 0,23 g | " |

1) Zeitschrift für Hygiene. 1894. Bd. XVIII. S. 128.

B. Dann mit der gleichen Menge Aether Alkohol heiss extrahirt.

1. Extract 0,45 g Wachs

2. „ 0,18 g „

C. Schliesslich mehrmals mit 125 g Aether + 25 g Alkohol + 1 cem Salzsäure extrahirt.

1. + 2. + 3. Extract = 0,81 g

Gesamtextract = 5,75 g

Durch viele Untersuchungen wurde festgestellt, dass das Gift hauptsächlich im Bacterienleib enthalten ist.

Selbst durch Erhitzen der getrockneten Bacillenmassen auf 105—110° wird das Gift nicht zerstört.

Aronson fand 0,01—0,02 g derselben in 4—5 cem aufgeschwemmt, genügend, um Meerschweinchen in 3—6 Wochen zu tödten. Er fand schon vor langem, dass das Gift aus den Bacterienleibern in grosser Menge beim Kochen mit $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{50}$ Normalnatronlauge unter erhöhtem Druck (ca. 130° C.) extrahirt wird.

Es wurden 10 g Tuberkelbacillenmasse mit 200 cem $\frac{1}{20}$ Normalnatronlauge $\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt, filtrirt und die Flüssigkeit einem Meerschweinchen injicirt, worauf es nach mehreren Wochen zu Grunde ging.

Im Jahre 1901 erschien eine Arbeit zur Chemie der Bacterien von Dr. E. Bendix.

Bendix war bestrebt das Plasma und das Kerneiweiss zu differenziren.

In den Tuberkelbacillen wurden schon mehrfach Kohlehydrate gefunden, so glaubte Hammerschlag (Centralbl. f. klin. Med. Bd. I. 1891) Cellulose gefunden zu haben, was aber von Toyosaka Nishimura (Arch. f. Hyg. Bd. XVIII) nicht bestätigt wurde.

C. Helbing (Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. XXIII) in Uebereinstimmung mit Ruppel sprach sich dahin aus, dass die Tuberkelbacillen Chitin und demgemäss Glukosamin als Kohlehydrat enthalten.

Bendix verfuhr folgendermaassen:

Die Tuberkelbacillen wurden mit destillirtem Wasser, Aether und Alkohol ausgewaschen, getrocknet und das erhaltene Pulver in 2 Theile getheilt. Im ersten Theil wurde aus dem ganzen Bacterienleib die Abspaltung der Kohlehydratgruppe vorgenommen; das Pulver wurde circa 20 Minuten mit 5 proc. Salzsäure erhitzt, bis es fleischfarben ist. Eine Probe des Filtrates ergab eine deutliche Trommer-Probe.

Die Flüssigkeit wurde nach dem Erkalten unter Eiskühlung bis zur Alkalinität mit Natronlauge versetzt und sofort mit Essigsäure angesäuert, dann vom Ungelösten filtrirt und mit Phenylhydrazin durch $1\frac{1}{2}$ stündiges Kochen am Wasserbad die Osazonbildung vorgenommen. Das Osazon war in heissem Wasser leicht löslich und zeigte den für Pentosazone charakteristischen Schmelzpunkt von 153—155°.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1901.

Zur weiteren Charakteristik wurde die Orcin-Salzsäurereaction herangezogen. Kleine Quantitäten des Pulvers wurden mit einigen Körnern Orcin und etwas concentrirter Salzsäure kurz gekocht.

Dadurch trat die nach P. Mayer und Blumenthal¹ für Pentosen charakteristische Grünfärbung ein, und der amyloalkoholische Auszug gab bei der spektroskopischen Untersuchung den für Pentosen typischen Streifen zwischen D und E und zwar einen Streifen am Anfang des Roth, einen schief begrenzten Streifen am Ende des Roth im Roth und Gelb freilassend.

Aus diesen Reactionen geht mit Sicherheit hervor, dass es sich um eine Pentose handelt.

Aus dem Rest des Bacterienpulvers wurde nach Hammarsten ein Nucleoprotein hergestellt. Die Tuberkelbacillen wurden mit $\frac{1}{10}$ Normalnatriumlange in Porzellammörser verrieben und dieses Gemenge auf 60 bis 70° erwärmt und in eine dünne Essigsäurelösung hineinfiltrirt, wobei ein sehr voluminöser, flockiger, weisser Niederschlag, welcher auf gehärtetem Filter gesammelt und nach dem Auswaschen mit Alkohol und Aether auf einer Thonplatte getrocknet wurde. Diese Substanz erwies sich als Nucleoprotein: sie war unlöslich in Wasser, Säuren, Alkohol und Aether, leicht löslich in Alkalien, resistent gegen künstlichen Magensaft und war stark phosphorhaltig.

Die kleinsten Körnchen dieses Nucleoproteides gaben eine ausserordentlich starke Pentosenreaction. Hieraus folgt, dass Tuberculinpräparate das Pentosenradical nicht enthalten.

Einen werthvollen Beitrag zur Kenntniss der chemischen Zusammensetzung des Tuberkelbacillus lieferte P. A. Levene², indem er die Beziehungen klarzulegen versuchte, welche zwischen der chemischen Zusammensetzung des Nährbodens und der Zusammensetzung des Tuberkelbacillus bestehen. Zu diesem Zweck hat Levene eine Elementar-Analyse des auf Bouillon gewachsenen Tuberkelbacillus durchgeführt und ist im Wesentlichen wie folgt vorgegangen.

4–6 Wochen lang reingezüchtete Bacillenculturen, welche auf einer mit 5 pCt. Glycerin versetzten Pepton-Bouillon wuchsen, wurden von der Unterlage abgenommen und mit sehr wenig Wasser gewaschen. Sodann wurden sie im Vacuum über Schwefelsäure und endlich im Luftbad bei 105° C. bis zur Gewichtconstanz getrocknet. Die trockene Substanz wurde dann wiederholt mit Alkohol und zum Schluss mit Aether extrahirt, solange, bis der Aetherextract beim Abdunsten keinen Rückstand mehr hinterliess. Alle Aether- und Alkoholextrakte wurden vereinigt und bis zum constanten Gewicht bei 90° C. getrocknet.

11,475 g der trockenen Bacillen gaben 3,61 g oder 31,56 pCt. Alkohol-Aether-Extract. Der letztere bestand aus viel Fett, das noch nicht

1 Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XXXVII.

2 Bio-chemical studies in the bacillus tuberculosis. P. A. Levene. Journal of medical Research. Vol. VI. No. 1.

untersucht wurde. Der Bacillenrückstand bestand hauptsächlich aus Eiweiss, Kohlehydraten und Mineralsalzen. Er gab 5,92 pCt. Asche.

0,1541 g der Substanz ergaben verbrannt 0,3141 g CO_2 ; C = 55,58 pCt. und 0,1173 g H_2O ; H = 8,46 pCt.

0,2537 g verbrannt gaben 21,4 cem Stickstoff bei 709 mm und 10°C . N = 9,39 pCt.

0,566 g Substanz mit Aetznatron und Kali-Salpeter geschmolzen ergaben 0,0586 g BaSO_4 ; S = 1,39 pCt.; und 0,0102 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; P = 0,59 pCt.

Elementaranalyse von Tuberkelbacillen, gewachsen auf Mannit-Nährböden.

Die auf einem 5 pCt. Glycerin, Kaliphosphorsäure, Magnesiumcitrat, Ammonsulfat, Mannit enthaltenden Nährboden gewachsenen Bacillen wurden wie oben behandelt.

14,6 g der trockenen Bacillen gaben 3,24 g oder 22,18 g Alkohol-Aether-Extract. Der Trockenrückstand enthielt 10 pCt. Asche. 0,123 g der Substanz verbrannt gaben 0,2136 g CO_2 ; C = 47,37 pCt., und 0,0775 g H_2O oder H = 7,0 pCt.

0,16 g Substanz gaben 16,8 cem Stickstoff bei 711 mm und 12°C .; N = 7,91 pCt. 0,6100 g Substanz aufgeschlossen mit Aetznatron und Kalisalpeter gab 0,0110 g BaSO_4 ; S = 0,25 pCt. und 0,0583 pCt. $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; P = 2,67 pCt.

Bouillenculturen 31,56 pCt. Fett. Manniteulturen 22,18 pCt. Fett.

Rückstand:

| | | | | | | |
|---|-------|-------|---|---|-------|---|
| " | Asche | 5,92 | " | " | 10,00 | " |
| " | C | 55,58 | " | " | 47,41 | " |
| " | H | 8,46 | " | " | 7,05 | " |
| " | N | 9,39 | " | " | 7,91 | " |
| " | S | 1,39 | " | " | 0,25 | " |
| " | P | 0,59 | " | " | 2,67 | " |

Aus dem Vergleich ergibt sich, dass der höhere Gehalt an C, H, N und S in der ersten Substanz in einem höheren Eiweissgehalt der Bacillenleiber gelegen ist, während der kleinere P-Gehalt auf kleinerem Gehalt an Nucleoverbindungen zurückführbar ist.

In einem am 9. November 1898 gehaltenen Vortrage in der New-Yorker pathologischen Gesellschaft theilte Levene mit, er habe 3 verschiedene Eiweisskörper in den am Mannitnährboden gewachsenen Bacillen gefunden mit den Coagulationstemperaturen $56-64^\circ \text{C}$., $72-75^\circ \text{C}$. und $94-95^\circ \text{C}$. Der erste wurde gefällt durch 50—85 proc. MgSO_4 , der zweite durch conc. MgSO_4 und der dritte durch Sättigen mit Ammonsulfat. Sättigung mit Kochsalz fällte nur den ersten Eiweisskörper. Alle 3 Substanzen waren P-haltig, der dritte am meisten. Im Ammonchloridextract der Bouillenculturen fanden sich dieselben 3 Substanzen.

Im erwähnten Vortrag theilte Levené mit, dass ein Nuclein aus dem Rückstande nach der Extraction mit Ammonchlorid isolirt werden kann. Um dieselbe Zeit isolirte Ruppel eine Nucleinsäure aus dem Tuberkelbacillus und später erklärte Behring, dass diese Nucleinsäure die specifisch toxischen Eigenschaften der Tuberculose erzeuge. Dennoch erschien keine Analyse dieser Säure, welche Ruppel Tuberculinsäure nannte. Ruppel fand, dass ein Theil dieser Nucleinsäure in freiem Zustande in dem Tuberkelbacillus vorhanden ist. Es war also interessant, zu untersuchen, ob beide Nucleinsäuren von gleicher Natur waren. Die getrockneten und gepulverten Bacillen wurden wiederholt mit 5 proc. Natriumchloridlösung und 8 proc. Ammonchloridlösung extrahirt. Die Auszüge wurden mit Pikrinsäure behandelt und mit Essigsäure angesäuert. Zum Filtrat wurde Alkohol zugesetzt und der entstandene Niederschlag in Wasser gelöst und wieder mit Alkohol gefällt. Der schön weisse Niederschlag wurde in Wasser wieder gelöst, stark mit Essigsäure angesäuert und mit Kupferchlorid behandelt. Der gebildete Niederschlag wurde mit Wasser Cu-frei, dann mit Alkohol chlorfrei gewaschen und dann mit Aether. Nunmehr wurde über H_2SO_4 im Vacuum getrocknet und bei 105° im Luftbade bis zur Gewichtskonstanz.

Die Nucleinsäure der Nucleoproteide wurde nach der gleichen Methode gewonnen.

Der Rückstand nach der Kochsalzbehandlung wurde 2 Stunden lang mit 4 proc. Natronlauge und etwas Natriumacetat behandelt; danach mit Essigsäure neutralisirt. Zum Filtrat wurde Alkohol zugegeben und der erzeugte Niederschlag wurde gelöst und wieder gefällt. Der Niederschlag war biuretfrei und besass alle Eigenschaften der Nucleinsäuren. Mit Mineralsäuren erhitzt, reducirte er Fehling's Lösung nicht. Er wurde mit alkalischem Wasser wieder gelöst, danach die Lösung mit Essigsäure angesäuert und das Kupfersalz der Nucleinsäure hergestellt.

Probe I.

Freie Säure wurde wie beschrieben von den Bouillonculturen erhalten.

0,1270 g Substanz verbrannt gaben 0,1595 g CO_2 ; C = 34,28 pCt. und 0,0553 g H_2O ; H = 4,87 pCt.

0,1015 g gaben verbrannt 11,5 cem Stickstoff bei 71,3 mm und 10.5°C .; N = 12,67 pCt.

0,1557 g Substanz gab 0,0210 g CuO; Cu = 10,75 pCt. und 0,0450 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; P = 8,07 pCt.

Probe II.

Erhalten vom Rückstand derselben Culturen wie Probe I, nach der Kochsalzextraction.

0,1005 g Substanz gaben verbrannt 0,1101 g CO_2 ; C = 29.88 pCt. und 0,0441 g H_2O ; H = 4,87 pCt.

0,1040 g Substanz gaben verbrannt 0,1145 g CO_2 ; $\text{C} = 30,02$ pCt. und 0,0469 g H_2O ; $\text{H} = 5,01$ pCt.

0,1171 g Substanz gaben verbrannt 11,500 g N bei 705 mm und $13,5^\circ \text{C}$.; $\text{N} = 10,71$ pCt.

0,2070 g Substanz mit Aetznatron und Natronsalpeter geschmolzen gaben 0,0375 g CuO ; $\text{Cu} = 14,45$ pCt. und 0,654 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{P} = 9,10$ pCt.

Probe III.

Erhalten von Bouillon. Die Bacillen wurden mit 8 proc. Salmiaklösung extrahiert. Der Extract wurde wie früher beschrieben mit Pikrin- und Essigsäure behandelt.

0,100 g Substanz gaben 8,9 cem N bei 720 mm und 17°C .; $\text{N} = 9,15$ pCt.

0,2395 g Substanz gaben geschmolzen 0,0203 g CuO ; $\text{Cu} = 6,75$ pCt. und 0,0526 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{P} = 6,14$ pCt.

Probe IV.

Erhalten von denselben Culturen wie Probe III. Der Rückstand vom Salmiakextract wurde mit 5 proc. Natronlauge behandelt und dann neutralisirt. Das Pikrinsäurefiltrat wurde gefällt, wieder gelöst und wieder mit Alkohol gefällt.

Der letzte Niederschlag wurde in Wasser mit etwas Alkali gelöst und durch Alkohol, der 0,5 proc. Salzsäure enthielt, wieder gefällt.

Der Niederschlag wurde dann mit 50 proc. Alkohol gewaschen, dann mit 95 proc. Alkohol bis zur Cl-Freiheit.

Der Cl-freie Niederschlag wurde wieder gelöst und das Cu-Salz der Nucleinsäure auf frühere Weise erhalten.

0,157 g Substanz gaben verbrannt 10,8 cem N bei 721 mm und 19°C .; $\text{N} = 7,492$ pCt.

0,2809 g Substanz geschmolzen mit Aetznatron und Kalisalpeter gaben 0,074 g CuO ; $\text{Cu} = 21,04$ pCt. und 0,105 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{P} = 10,44$ pCt.

Probe V.

Erhalten vom gleichen Material und in gleicher Weise wie Probe IV

0,2502 g Substanz geschmolzen gaben 0,0725 g CuO ; $\text{Cu} = 23,13$ pCt. und 0,0877 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; $\text{P} = 9,79$ pCt.

Probe VI.

Erhalten von Mannit-Culturen. Die Bacillen wurden vorher mit einer 8 proc. Kochsalzlösung extrahiert. Aus dem Kochsalzextract konnte eine sehr kleine Menge freier Säure isolirt werden. Der Rückstand wurde so wie dies in den Proben IV und V geschah behandelt.

0,1120 g Substanz verbrannt gaben 0,1415 g CO_2 ; $\text{C} = 34,45$ pCt. und 0,0495 g H_2O ; $\text{H} = 4,91$ pCt.

0,1025 g Substanz verbrannt gaben 0,1275 g CO_2 ; C = 33,97 pCt. und 0,0450 g H_2O ; H = 4,87 pCt.

0,1210 g Substanz verbrannt gaben 10,00 ccm N bei 712 mm und $12,5^\circ \text{C}$.; N = 9,15 pCt.

0,1522 g Substanz geschmolzen gaben 0,0156 g CuO ; Cu = 8,24 pCt. und 0,390 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$; P = 7,15 pCt.

Probe VII.

Erhalten von Mannit-Culturen ebenso wie Probe IV.

0,1343 g Substanz verbrannt gaben 0,1380 g CO_2 ; C = 28,03 pCt. und 0,0623 g H_2O ; H = 5,15 pCt.

0,1708 g Substanz gaben 12,3 ccm N bei 71,6 mm und 16°C .; N = 7,90 pCt.

0,125 g Substanz gaben 0,0335 g CuO ; Cu = 16,17 pCt. und 0,0685 g $\text{Mg}_2\text{P}_3\text{O}_7$; P = 10,94 pCt.

In folgender Tabelle sind die Cu-frei berechneten Analysen der Säuren zusammengestellt.

Nucleïnsäuren.

Bouillonculturen.

| | C | H | N | P |
|--------------------------------|-------|------|-------|-------|
| Probe I (aus der freien Säure) | 38,69 | 5,53 | 14,09 | 10,70 |
| Probe III „ | — | — | 9,80 | 6,58 |
| Probe II (aus der Verbindung) | 35,46 | 5,85 | 12,66 | 10,70 |
| Probe IV „ | — | — | 9,48 | 13,22 |
| Probe V „ | — | — | — | 12,99 |

Mannitculturen.

| Für die Analyse ergab sich eine ungenügende Menge freier Säure | C | H | N | P |
|--|-------|------|------|-------|
| Probe VI (aus der Verbindung) | 37,52 | 5,33 | 9,97 | 7,79 |
| Probe VII „ | 33,80 | 6,33 | 9,42 | 13,09 |

Ein Vergleich zeigt, dass die verschiedenen Proben der Nucleïnsäuren stark in ihrer Zusammensetzung differiren. Die Differenz kann entweder der Unreinheit der Proben oder der grossen Unbeständigkeit der Säure zugeschrieben werden. Hingegen ist es nicht unmöglich, dass die Proben IV, VI und VII, welche alle in gleicher Weise erhalten wurden und ähn-

liche Zusammensetzung haben, die reine Tuberculinsäure darstellen, wofür folgende Gründe sind:

1. Sie sind alle genügend gleichartig in der Zusammensetzung.
2. Sie wurden erhalten von Bouillon und Mannitculturen.
3. Sie wurden sorgfältiger als die anderen gereinigt.
4. Die Kupfersalze wurden erst nach Entfernen aller Verunreinigungen hergestellt.

Trifft dies zu, so sind die anderen Proben nur unreine Producte oder saure Salze der Tuberculinsäure mit nicht eiweissartiger Base oder endlich Spaltungsproducte der Nucleinsäure.

Nach einigen Experimenten erscheint es sehr möglich, dass die Tuberculinsäure weniger stabil ist als eine andere Nucleinsäure. Fernere Erforschung der Frage ist also nöthig.

Es möge erwähnt werden, dass nach derselben Methode, nach der die Tuberculinsäure erhalten wurde, die Nucleinsäuren von verschiedenen Organen und Geweben gesunder Thiere erhalten werden könnten.

Die letzteren Säuren hatten eine wesentlich verschiedene Zusammensetzung von derjenigen der Tuberculinsäure; aber sie glichen sehr denen, welche von Miescher, Schmiedeberg, Heilant, Osborne u. A. beschrieben wurden.

Nach den beiden Nährböden der Bacillen liess sich ein quantitativer Unterschied der freien Säure feststellen. Vergleichsweise klein ist der letztere in den Mannitculturen, während ansehnliche Mengen aus dem der Bouillonkultur extrahirt werden können.

Kohlehydrate des Tuberculosebacillus.

Das einzige studirte war glykogenähnlich und fand sich sowohl im Mannitboden als in den Bacillen. Hammerschlag dachte an Cellulose, was Nishimura nicht bestätigte. Wahrscheinlicher ist Bendix' Meinung, eine Pentose im Tuberculosebacillus gefunden zu haben.

Die glykogenähnliche Substanz kann in kleinen Mengen aus dem Kochsalz oder Salmiakextract extrahirt werden und in grösseren Mengen aus dem Rückstand einer solchen Extraction, und ist dort zweifellos gebunden anwesend. Dieses Kohlehydrat giebt mit Wasser eine opalescierende Lösung, welche mit Jod eine derjenigen des Glykogens ähnliche Farbe giebt, und auch mit Bleiacetat gefällt wird.

Es reducirt nicht Fehling-Lösung, aber erwirbt die reducirende Kraft beim Erhitzen mit Mineralsäuren. Die Substanz enthält auch Stickstoff- und Phosphorspuren und ähnelt so stark dem Glykogen.

Es wurde wie folgt erhalten: Wie früher beschrieben, wurden die Bacillen behandelt wie für die Isolirung der Nucleinsäure. Das Pikrinsäurefiltrat wurde dann mit Alkohol behandelt. Der entstandene Niederschlag bestand aus Nucleinsäure und Glykogen. Die Säure kann durch Kupferchloridzugabe entfernt werden. Durch das Glykogen hält sich

die Kupferverbindung in Lösung und das Glykogen kann durch Alkohol gefällt werden.

Die Kupferverbindung wird so in H_2O gelöst erhalten; die Lösung wird mit HCl angesäuert, bis sie auf Congo reagiert; dann wird das Glykogen mit Alkohol ganz gefällt. Enthält der Niederschlag noch Kupfer, so kann man die letzten Operationen wiederholen.

Dr. L. Brown prüfte alle verschiedenen Bacillenproducte, welche Levene erhielt, bezüglich ihrer Färbbarkeit und fand, dass das Fett allein Fuchsin nach der Säurenbehandlung aufnahm.

Ueber die mineralischen Bestandtheile der Tuberkelbacillen liegen nur wenige Versuche vor, deren Ergebnisse mit Vorbehalt aufzunehmen sind, nachdem es ausserordentlich schwierig ist, die den Bacillenleibern noch anhängenden Substanzen des Nährbodens vollständig zu entfernen. Einschlägige Versuche haben E. A. de Schweinitz und Marion Dorset durchgeführt¹⁾.

Die Bacterien, welche untersucht wurden, wuchsen auf neutraler Bouillon, welche 1 pCt. Pepton, $\frac{1}{2}$ pCt. Kochsalz und 7 pCt. Glycerin enthielt. Die Culturen wurden durch Erhitzen abgetödtet, filtrirt und mit kochendem Wasser gewaschen. Die gewaschenen Bacterien wurden über Schwefelsäure getrocknet, fein gepulvert und mit reinem Aether und 98 proc. Alkohol öfters extrahirt. Nach der letzten Extraction wurden sie zur schwachen Rothglut erhitzt, bis alle Kohle verbrannt war. Die fast weisse Asche wurde bis zur Gewichtsconstanz gebracht und bei der Analyse 1,453 g erhalten. Eine Vorprüfung ergab das Fehlen von Sulfaten, Chloriden und Carbonaten in der Asche, welche dann nach dem üblichen Analysengange für Pflanzenaschen weiter untersucht wurde. Folgende Resultate ergaben sich aus der trockenen Asche:

| | | | |
|----------|-----------|-------|------|
| Na_2O | | 13,62 | pCt. |
| K_2O | | 6,35 | " |
| CaO | | 12,64 | " |
| MgO | | 11,55 | " |
| SiO_2 | | 0,57 | " |
| P_2O_5 | | 55,23 | " |

Der hohe Phosphorgehalt in der Asche ist sehr bemerkenswerth. Es ist wahrscheinlich, dass die Chloride und Sulfate durch die Vorbehandlung der Bacterien ausgewaschen wurden.

Cramer²⁾ fand, dass die Zusammensetzung der Asche der Cholerakeime stark variirt, je nach der Salz- und Phosphatmenge ihres Nährbodens.

In normalem Nährboden erhielt er folgende Resultate:

| | | | |
|----------|-----------|-------|------|
| Cl | | 17,02 | pCt. |
| P_2O_5 | | 20,48 | " |

1) Centralbl. f. Bact., Parasitenkunde u. Infectionskrankh. Bd. XXIII. No. 23.

2) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXVIII. 1.

| | | | | | |
|-----------------|---|---|---|--------|------|
| SO ₄ | . | . | . | 8.55 | pCt. |
| K | . | . | . | 6.32 | " |
| Na | . | . | . | 32.06 | " |
| Ca | . | . | . | 0.98 | " |
| Mg | . | . | . | Spuren | |

Wurde die Chlornatriummenge des Nährbodens vermehrt, so verdoppelte sich der Chlorgehalt der Bacterienasche, während der Schwefelsäuregehalt um 1 pCt. sank und der Phosphorsäuregehalt stark vermindert wurde bis zu 9.64 pCt. Wenn dem Nährboden Natriumphosphat zugesetzt wurde, so ergab sich ein Cl-Gehalt von 9.99 pCt., P₂O₅ 34.30 pCt., SO₄ 2.24 pCt., K 4.97 pCt., Na 31.83 pCt., Ca 1.29 pCt., Mg 0.12 pCt. Die Resultate weichen wesentlich von denen ab, welche bei den Tuberkelbacillen gefunden wurden.

Der Nährboden derselben enthielt $\frac{1}{2}$ pCt. Salz ohne irgend ein mineralisches Phosphat oder ein anderes Salz. Der hohe P₂O₅-Gehalt kann consequent nur der Thatsache zugeschrieben werden, dass dieselbe, ebenso wie Ca und Mg unbedingt zum Gedeihen des Tuberkelbacillus nöthig sind und geliefert werden von der Fleischbrühe.

In Fällen geheilter thierischer Tuberculose werden oft harte kalkige Knötchen gefunden, welche Tuberkelbacillen enthalten. Es ist leicht, Beziehungen zu finden zwischen dieser Thatsache und der Bacterienasche.

Der hohe Fettgehalt der Bacillen sowie der hohe Gehalt an Ca- und Mg-Phosphat der Asche giebt zu interessanten Speculationen Anlass. Phosphate und Leberthran sind zwei gut empfohlene Mittel bei Tuberculose. Wenn, wie es scheint, sehr phosphor- und fettreiche Nahrung für den Bacillus nöthig ist, so ist es wichtig, eine diesbezügliche Auswahl der Arzneimittel gegen die Tuberculose zu treffen.

Aus der im Vorstehenden gegebenen Uebersicht über die bisherigen Bemühungen, die chemische Natur der Tuberkelbacillen zu erforschen, geht hervor, dass die Art des Wachsthum's die Beschaffenheit der Bacillen derart beeinflusst, dass es unmöglich ist, zu entscheiden, wie die Widersprüche bezüglich der Kohlehydrate der Tuberkelbacillen zu erklären sind; eine weit bessere Uebereinstimmung ist in der Angabe über die Fettsubstanzen zu verzeichnen.

Ueber die Eiweisskörper der Bacillen liegen eine Anzahl von Angaben vor, die sich aber aus dem angegebenen Grunde nicht ohne Weiteres vergleichen lassen, zumal bei der Mehrzahl von Arbeiten keine Sicherheit für die einheitliche Natur der beschriebenen Substanzen vorliegt. Was endlich den wirksamen Rückstand der Tuberkelbacillen betrifft, so ist eine Klärung der Ansichten durch die bisherigen Untersuchungen noch keineswegs erfolgt und ist wohl erst nach dem Ausbau der Lehre von den Enzymen und Fermenten zu erwarten.

II. CAPITEL.

Chemie des Tuberculins.

Von

A. Jolles.

Professor Robert Koch aus Berlin erwähnte zum ersten Male auf dem internationalen medicinischen Congress des Jahres 1890 sein Mittel, Versuchsthiere unempfindlich gegen Impfung mit Tuberkelbacillen zu machen und bei schon tuberculos erkrankten Thieren den Process zum Stillstand zu bringen.

Seine nächste Veröffentlichung geschah unter dem Titel: „Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose“¹⁾.

Er führt darin aus, dass inzwischen unter seiner Leitung von Herrn Dr. A. Libbertz und Stabsarzt Dr. E. Pfohl Versuche an Menschen mit dem neuen Mittel ausgeführt wurden und im Gange sind.

Dasselbe sei eine braunliche, klare Flüssigkeit, die an sich haltbar sei. Zum Gebrauch muss man mit destillirtem Wasser verdünnen, was das Mittel leicht zersetzlich macht. Um dies zu verhindern, muss man die Verdünnungen durch Erhitzen sterilisiren und unter Watteverschluss aufbewahren, oder bequemer mit 0,5 proc. Phenollösung versetzen, was aber die Wirkung nach einiger Zeit beeinträchtigt. Am besten sind frische Lösungen. Vom Magen aus ist das Mittel unwirksam.

Die subcutane Injection geschieht ausschliesslich mit der Koch'schen Spritze. Die beste Applicationsstelle ist die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern und in der Lendengegend, weil die Injection hier in der Regel keine örtliche Reaction zeigt und fast schmerzlos ist. Der Mensch ist viel empfindlicher als das Meerschweinchen; dem Letzteren kann man 2 cm ohne Schaden, dem gesunden, erwachsenen Menschen aber nur 0,25 cm injiciren, um eine intensive Wirkung hervorzubringen. Auf Körpergewicht berechnet, ist also $\frac{1}{1500}$ von der Menge, welche beim Meerschweinchen noch keine merkliche Wirkung erzeugt, für den Menschen schon sehr stark wirkend.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 46a.

Die Symptome, welche nach der Injection von 0.25 cem durch eine am Oberarm gemachte Einspritzung entstehen, beschreibt Koch an seinem eigenen Versuch. Es tritt ein 3—4 stündiges Ziehen in den Gliedern auf, Mattigkeit, Hustenneigung und Athembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der 5. Stunde trat ein ungewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde andauerte; zugleich Uebelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis zu $39,6^{\circ}$; nach etwa 12 Stunden liessen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an und ebenso lange Zeit blieb die Injectionsstelle ein wenig schmerzhaft und geröthet.

Die untere Grenze der Wirksamkeit des Mittels liegt für den gesunden Menschen ungefähr bei 0.01 cem. Die meisten Menschen reagierten auf diese Dosis nur noch mit leichten Gliederschmerzen und bald vorübergehender Mattigkeit. Bei Einigen trat ausserdem noch eine leichte Temperatursteigerung ein bis zu 38° oder wenig darüber hinaus. Die wichtigste Eigenschaft des Mittels ist seine spezifische Wirkung auf tuberculöse Processe, welcher Art auch immer sie sind.

Der gesunde und nicht tuberculös erkrankte Mensch reagiert auf 0.01 cem nicht mehr oder nur unbedeutend. Anders der Tuberculöse. Ein Erwachsener erhält 0.01, Kinder im Alter von 3—5 Jahren 0.001, sehr schwächliche Kinder nur 0.0005 cem injicirt, worauf eine starke allgemeine und auch eine örtliche Reaction eintritt.

Die allgemeine Reaction besteht in einem Fieberanfälle, welcher meist mit einem Schüttelfrost beginnend, die Körpertemperatur über 39° , oft bis 40 und selbst 41° steigert; daneben Gliederschmerzen, Hustenreiz, grosse Mattigkeit, öfters Uebelkeit und Erbrechen. Der Anfall beginnt in der Regel 4—5 Stunden nach der Injection und dauert 12—15 Stunden. Ausnahmsweise tritt er auch später ein und verläuft dann mit geringerer Intensität. Die Kranken werden vom Anfall sehr wenig angegriffen und fühlen sich, sobald er vorüber ist, verhältnissmässig wohl, gewöhnlich sogar besser, wie vor demselben.

Die örtliche Reaction kann am besten an solchen Kranken beobachtet werden, deren tuberculöse Affection sichtbar zu Tage liegt, also z. B. bei Lupuskranken.

Bei diesen treten Veränderungen ein, welche die specifisch anti-tuberculöse Wirkung des Mittels in einer ganz überraschenden Weise erkennen lassen. Einige Stunden, nachdem die Injection unter die Rückenhaut gemacht ist, fangen die lupösen Stellen und zwar gewöhnlich schon vor Beginn des Frostanfalles an zu schwellen und sich zu röthen. Während des Fiebers nimmt Röthung und Schwellung immer mehr zu und kann schliesslich bis zur Nekrose des Lupusherdes führen. Nach dem Fieberanfall nimmt die Anschwellung der lupösen Stellen allmählich wieder ab, so dass sie nach 2—3 Tagen verschwunden sein kann. Die Lupusherde verwandeln sich in Borken, welche nach 2—3 Wochen ab-

fallen. Besonders wichtig ist, dass diese Veränderungen sich durchaus auf die lupos erkrankten Hautstellen beschränken.

Die örtlichen Reactionen bei Tuberculose der Lymphdrüsen, der Knochen und Gelenke u. s. w., bei welchen Anschwellung, vermehrte Schmerzhaftigkeit auftreten, machen sich auch auf den oberflächlich gelegenen Theilen durch Röthung bemerkbar. Die Reaction in den inneren Organen entzieht sich der Beobachtung.

Koch glaubt, da bei allen Versuchen auf die Dosis von 0,01 ein stets Reaction eintrat, dass das Mittel ein unentbehrliches, diagnostisches Hulfsmittel werden wird, um zweifelhafte Fälle von beginnender Phthisis, wenn kein Bacillenfund vorliegt, sicher zu diagnostiziren.

Da die Verwendung des Mittels zu Heilzwecken erst seit kurzer Zeit begonnen hat und Recidive nicht ausgeschlossen sind, so unterlasst es Koch, über die Heilerfolge in dieser ersten Publication zu schreiben.

Nachdem zahlreiche deutsche und ausländische Aerzte das Kochsche Mittel klinisch geprüft und erprobt hatten und anscheinend Erfolge damit erzielt wurden, sah sich Koch veranlasst, etwas über die Art und Natur, sowie die Herstellungsweise des Mittels zu veröffentlichen. Dies geschah unter dem Titel: „Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose“¹⁾. Koch erwähnt in dieser Publication, wie er zur Entdeckung des Mittels kam.

Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reincultur von Tuberkelbacillen impft, so verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10 bis 14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Thieres eine ulcerirende Stelle bildet.

Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberculös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Bei einem solchen Thier verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage wird die Impfstelle hart, dunkler und die Haut wird nekrotisch und schliesslich abgestossen und es bleibt eine flache Ulceration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt. Die verimpften Tuberkelbacillen, die auch abgetödtet sein können, wirken also anders auf die Haut eines gesunden als auf diejenige eines tuberculösen Meerschweinchens. Koch fand weiter, dass abgetödtete Tuberkelbacillenreinculturen in Wasser zerrieben, gesunden Meerschweinchen in grosser Menge impirt werden können, ohne mehr als Eiterungen zu erzeugen; bei tuberculösen Meerschweinchen sind hingegen nur sehr kleine Mengen aufgeschwemmter Culturen nöthig, um die Thiere am Leben zu erhalten und eine merkliche Besserung zu erzielen.

Das heilende Agens musste also eine lösliche Substanz sein, welche von den die Tuberkelbacillen umspulenden Körperflüssigkeiten gewisser-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 3.

maassen ausgelaugt und schnell in den Säftestrom übergeführt wird, während das, was eitererregend wirkt, anscheinend in den Tuberkelbacillen zurückbleibt oder doch nur sehr langsam gelöst wird. Die Aufgabe war also die heilende Substanz aus den Tuberkelbacillen zu extrahiren.

Dies gelang Koch mit einer 40—50 proc. Glycerinlösung.

Das Mittel, mit dem das neue Tuberculoseheilverfahren ausgeübt wird, ist also ein Glycerinextract aus den Reinculturen der Tuberkelbacillen.

Die wirksame Substanz, welche wahrscheinlich den Eiweisskörpern nahe steht und nur in Bruchtheilen eines Procentes anscheinend vorhanden ist, ist unlöslich in absolutem Alkohol und kann durch denselben in Verbindung mit anderen alkoholunlöslichen Extractivstoffen ausgefällt werden und so das wirksame Princip viel concentrirter erhalten werden als farblose trockene Substanz, was aber praktisch keinen Vortheil gewährt, da die so entfernten Stoffe für den menschlichen Organismus indifferent sind. Die wirksame Substanz gehört nicht zu den Toxalbuminen, da sie hohe Temperaturen erträgt und im Dialysator leicht und schnell durch die Membran geht.

Ueber die chemische Natur des Koch'schen Mittels, das den Namen Tuberculin erhalten hatte, erfuhr man erst etwas von Koch selbst unter dem Titel: „Weitere Mittheilung über das Tuberculin“¹⁾. Koch hatte die ersten Versuche zur Isolirung des wirksamen Stoffes des Tuberculins mit Alkohol gemacht.

Mischt man Tuberculin mit dem 5 fachen Volum absoluten Alkohols, so scheidet sich eine braune, harzartige Masse aus, die ebenso wie die klare Flüssigkeit auf tuberculöse Meerschweinchen gleiche Tuberculinwirkung ausübt. Lässt man aber das Tuberculin langsam in die 20 bis 25 fache Menge von absolutem Alkohol unter fortwährendem Umrühren eintröpfeln, so entsteht ein Niederschlag, der im Vacuumexsiccator zu einer weissen, pulverigen Masse eintrocknet und der ein Tuberculin ist, aus dem ein grosser Theil von unwirksamen Substanzen und besonders das Glycerin entfernt ist. Wenn Alkohol im Verhältniss 2 : 3 mit Tuberculin gemischt wird, so bildet sich ein weisser, flockiger Niederschlag, der sich gut absetzt und reinigen lässt. Die Flüssigkeit wird abgegossen, 60 proc. Alkohol in gleicher Menge zugegossen, wieder abgesetzt und das Verfahren 3—4 mal wiederholt, bis der Alkohol ungefärbt bleibt, dann filtrirt, im Vacuumexsiccator getrocknet. Dieser Niederschlag, der den 100 proc. Alkoholniederschlag in Bezug auf seine Wirksamkeit wesentlich übertrifft, nennt Koch gereinigtes Tuberculin.

Dasselbe löst sich in Wasser durch Zerreiben, aber die wässrige Lösung verliert beim Stehen oder besonders beim Kochen erheblich an Stärke. Durch Eindampfen bilden sich Gerinnsel, die sich nicht wieder

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 43.

lösen lassen, welche aber auch noch Tuberculinwirkung zeigten. Lösungen des Tuberculins in 50 proc. Glycerin sind dagegen sehr haltbar und vertragen auch wiederholtes Eindampfen und bei starkem Glycerin-gehalt auch stundentanges Erhitzen im Autoclay auf 130°, ohne unwirksam zu werden.

Die concentrirte Lösung von gereinigtem Tuberculin bewirkt in absolutem Alkohol schwache Opalescenz, ist also in Alkohol nicht vollständig unlöslich.

Dieses in Alkohol gelöste, gereinigte Tuberculin wurde durch Salzzusatz, insbesondere durch eine concentrirte Kochsalzlösung vollständig gefällt.

Von den chemischen Reactionen, welche das gereinigte Tuberculin gab, seien folgende erwähnt:

Zunächst giebt es alle Eiweisreactionen z. B. die Biuret- und Millon'sche Probe. Phosphorwolframsäure, Eisenacetat, Ammonsulfat, Gerbsäure fällen das Tuberculin aus seiner Lösung vollständig aus. Auch Essigsäure ruft in der wässrigen Lösung des gereinigten Tuberculins anfangs starke Trübung und selbst geringen Niederschlag hervor, welcher aber auf weiteren Zusatz wieder verschwindet. Wässrige Pikrinsäure bewirkt einen flockigen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst und beim Erkalten der Flüssigkeit wieder erscheint. Verdünnte oder concentrirte Salzsäure und Schwefelsäure lassen keinen Niederschlag entstehen. Salpetersäure bewirkt hingegen die Xanthoproteinreaction.

Aschen und Elementaranalysen des gereinigten Tuberculins sind von Proskauer und Brieger ausgeführt und haben folgendes ergeben:

- I. Asche von 0,4816 g Substanz bei 100° getrocknet 0,0802 g = 16,65 pCt. Brieger.
- II. Asche von 0,1410 g Substanz bei 100° getrocknet 0,0265 g = 18,46 pCt. Proskauer.
- III. Asche von 0,1740 g Substanz bei 100° im Vacuum getrocknet 0,0350 = 20,46 pCt. Proskauer.

Die Präparate I und II waren von Koch aus je 500 cem Richterschin hergestellt. Präparat III von Proskauer aus 300 cem 6 mal mit 60 proc. Alkohol gewaschen, 4 mal mit 70 proc., je 3 mal mit 80 und 90 proc. und 5 mal mit absolutem Alkohol, letzterer mit Aether verdrängt und dann getrocknet.

Die Asche bestand fast ganz aus Calcium und Magnesiumphosphat und enthielt keine Chloride.

Die Asche der Probe II enthielt 59,84 pCt. Phosphorsäure.

Zu den Elementaranalysen wurden die gleichen Präparate wie für die Aschenbestimmungen benutzt.

Elementaranalysen
(für aschefreie Substanz berechnet).

| | I. Brieger | II. Proskauer | III. Proskauer |
|---|------------|---------------|----------------|
| C | 47,02 pCt. | 48,13 pCt. | 47,67 pCt. |
| H | 7,55 " | 7,06 " | 7,18 " |
| N | 14,45 " | 14,46 " | 14,73 " |
| S | — | 1,17 " | 1,14 " |

Obwohl das Tuberculin den Albumosen am nächsten zu stehen scheint, unterscheidet es sich doch von diesen und insbesondere von den sogenannten Toxalbuminen sehr wesentlich durch seine Beständigkeit gegen hohe Temperaturen. Auch von den Peptonen weicht es in mehrfacher Beziehung durch die Fällbarkeit mit Eisenacetat ab. Das gereingte Tuberculin macht diagnostisch und therapeutisch den gleichen Effect wie das Roh-tuberculin, nur ist es für den Menschen bei Berechnung der Dosis höchstens als 40 mal so stark anzunehmen.

Zur Tuberculinherstellung sind in allen Fällen Massenculturen nöthig.

Als Culturflüssigkeit kann man ein Kalbfleischinfus, das schwach alkalisch sein muss und mit 1 pCt. Pepton und 4—5 pCt. Glycerin versetzt wird, benutzen oder auch eine 1 proc. Fleischextractlösung. Die Culturkölbchen werden mit 30—50 cem Flüssigkeit gefüllt, gut sterilisirt und dann so geimpft, dass ein nicht zu kleines Stück der Aussaatcultur auf der Flüssigkeitsoberfläche schwimmt. Die Culturen werden bei 38° gehalten.

Bei dieser Art und Weise der Züchtung geht ein Theil des wirksamen Stoffes in die Culturflüssigkeit verloren, deshalb extrahirt man die Culturen nicht mehr mit wässriger Glycerinlösung, sondern gleich mit der Culturflüssigkeit selbst. Dass auf diese Weise die Culturen genügend extrahirt werden, geht daraus hervor, dass sie nach der Extraction nur noch eine geringe Wirkung auf tuberculöse Meerschweinchen ausüben können und dass die Culturflüssigkeit, wenn sie ohne die Culturen eingedampft wird, ein erheblich schwächeres Tuberculin liefert.

Die zur Extraction verwendeten Culturen müssen vollständig reif, also 6—8 Wochen alt sein und müssen rein befunden werden. Die vollkommen reinen Culturen werden auf dem Wasserbade auf den 10. Theil ihres ursprünglichen Volumens eingedampft. Da sie hierbei stundenlang nahezu 100° ausgesetzt bleiben, so kann man die Abtödtung der darin befindlichen Tuberkelbacillen als sicher annehmen und man filtrirt dann die Flüssigkeit durch ein Thon- oder Kieselguhrfilter.

Das so gewonnene Tuberculin enthält etwa 40—50 pCt. Glycerin und ist dadurch gegen Zersetzung durch Bakterien geschützt und hält sich anscheinend sehr lange so. Vor der Anwendung muss es auf seine Stärke geprüft werden, indem eine grössere Menge möglichst im gleichen Tuberculosestadium befindlicher Meerschweinchen abgestufte Dosen in-

jeint erhalten. Wenn man für jede Dosis mindestens 3 Thiere nimmt und die Dosen genügend abstuft, so lässt sich die Stärke des Tuberculins mit hinreichender Genauigkeit ermitteln.

Im Jahre 1891 hatten schon früher als Koch eine Reihe anderer Forscher chemische Untersuchungen mit Tuberculin ausgeführt und sie seien hier nachstehend chronologisch angegeben.

„Ueber die Natur der Koch'schen Lymphe“¹⁾ heisst die Arbeit, welche die beiden Prager Hygieniker, Ferdinand Hueppe und Hermann Scholl über das chemische Verhalten des Tuberculins bei Beginn des Jahres 1891 veröffentlichten.

Die Forscher unterwarfen 2 cem der Koch'schen Originallymphe einer möglichst genauen Untersuchung. Ein Tropfen in Wasser gelöst ergab starke Buretreaction. Es waren also lösliche Eiweisskörper vorhanden. 4 Tropfen wurden mit 2 cem Wasser verdünnt; davon gab 1 cem mit Essigsäure und Ferrocyankalium einen Niederschlag, der auf Hämalbumosen deutete; der andere Cubikcentimeter ergab mit Mercurinitrat einen Niederschlag, der auf Pepton hinwies. 10 Tropfen Lymphe in 10 cem absoluten Alkohol eingetropft, ergaben bei jedem Tropfen einen starken weisslichen Niederschlag, der sich absetzte. Der Niederschlag löste sich leicht in 10 cem Wasser. Die halbe Lösung davon wurde nach Fehling mit negativem Erfolge auf Zucker geprüft. Die Alkoholfällung bestand demnach nur aus Pepton und Albumosen. Der Alkohol wurde vorsichtig verdampft und hinterliess eine dicke, süssliche Flüssigkeit, welche, wie die Reaction mit Phenol und Schwefelsäure zeigte, aus Glycerin bestand.

Die Autoren halten sich zu folgenden Schlüssen berechtigt:

1. Die Koch'sche Lymphe ist ein Gemisch von Stoffwechselproducten und unzersetztem Nahrungsmaterial von Tuberkelbacillenculturen.
2. Die Culturflüssigkeiten enthalten als wesentlichen Bestandteil Pepton und Glycerin.
3. Toxalbumine im engeren Sinne sind an der Wirkung unbetheiligt und durch die Herstellung (Erlitzung) direct beseitigt.
4. Das Mittel ist durch Eindicken haltbarer gemacht.

In No. 8 des Jahrganges 1891 der Berliner klinischen Wochenschrift machten dieselben Autoren eine zweite Mittheilung über die Koch'sche Lymphe.

Hueppe und Scholl stellten folgende Lymphe her:

1. Von Blutserumculturen von Tuberkelbacillen wurde mit 50 proc. Glycerin ein Extract hergestellt. In einen solchen Extract gehen nur Spuren von gelösten Substanzen über. Durch Extraction mit 50 proc. Glycerin gelingt es nicht, Proteine zu erhalten.
2. Es wurden also die Culturen in der Flüssigkeit durch Aufkochen getödtet und dann die ganze Flüssigkeit mit ihren todtten Bacillen, Proteinen und Stoffwechselproducten in einem bestimmten Grade eingedickt.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1901, No. 4.

Dieser Grad richtet sich nach der vorausgegangenen Art der Cultur und es wurden natürlich stets ganz genau behandelte Culturen vom selben Tage verwendet. Die Culturen wurden erst nach dieser Behandlung filtrirt. Es mussten also die Stoffwechselproducte und die Proteine, soweit sie in der glycerinhaltigen Flüssigkeit enthalten sind, darin sein.

3. Von den analogen Culturen wurde unter sorgfältigster Vermeidung des bacillenhaltigen Bodensatzes die überstehende klare Flüssigkeit, d. h. also nur die Stoffwechselproducte im üblichen Sinne, decantirt resp. abpipettirt. Dann erst wurde diese klare bacillenfreie Lösung genau so eingedickt, wie die zweite.

4. Die analogen Culturen wurden durch Chamberlandfilter filtrirt und auf diese Weise wurden die Stoffwechselproducte von den Bacterien selbst getrennt. Dann erst wurde das klare, bacillenfreie Filtrat genau auf die gleiche Weise eingeeengt wie 2 und 3.

Die Lymphen 2, 3 und 4 zeigten gleiche Farbe, Fluorescenz und Geruch wie die Koch'sche Lymphe.

Waren die erst durch den Glycerinzusatz oder durch die Eindickung extrahirten Proteine das Entscheidende, so musste das Resultat zwischen der Koch'schen Lymphe und der zweiten Lymphe der Verfasser einerseits und 3 und 4 andererseits wesentliche Abweichungen zeigen, was aber weder in physikalisch-chemischer noch physiologischer Hinsicht der Fall war. Um störende Glycerinnebenwirkungen zu beseitigen, wurde die Koch'sche und die 2., 3. und 4. Lymphe in Alkohol eingetragen. Dadurch gelingt es, den giftigen Stoff rein zu erhalten. Nach Reinigung wurde dieser in Wasser aufgenommen, so dass man eine wässrige, sterile Giftlösung erhielt.

Nach der bisherigen Terminologie gehört demnach das specifische Gift der Koch'schen Lymphe nicht zu den Proteinen, sondern zu den Stoffwechselproducten. Was aber noch wichtiger erscheint, ist, dass das, was Koch erst mit Glycerin zu extrahiren glaubt, demnach bereits an sich in der Culturflüssigkeit vorhanden ist, also keiner Extraction bedarf.

E. Klebs¹⁾ versuchte die Herstellung eines unschädlichen Tuberculins. Die Koch'sche Lymphe zeigt Nebenerscheinungen, wie Entzündungsprocesse, Nekrosen und schwere Allgemeinerscheinungen von Seiten des Herzens, Gehirns, Magens, und zwar von Substanzen, die toxisch sind und mit der Heilwirkung des Mittels nichts zu thun haben. Es gelingt, die schädlichen Substanzen wegzuschaffen und ein reineres Product nach folgendem Reinigungsverfahren zu erhalten:

5 cem Koch'scher Lymphe werden in 100 cem absolutem Alkohol, der sich im schmalen Cylinder befindet, eingeträufelt. Der schwach gelbe Niederschlag wird durch Umrühren zertheilt, sodann auf einem aschefreien Filter mit mindestens 100 cem absolutem Alkohol gewaschen

1) Wiener med. Wochenschr. No. 15. 1891. E. Klebs, Ueber die Wirkung des Koch'schen Mittels auf Tuberculose der Thiere nebst Vorschlägen zur Herstellung eines unschädlichen Tuberculins.

und weiter mit 100 cem Chloroform. Bei 56° getrocknet, wog derselbe 0,489 g.

Der Niederschlag wurde wieder in 100 cem einer Mischung von gleichen Theilen Glycerin und einer wässrigen, 0,5 proc. Carbolsäurelösung gelöst. Solch eine 5 proc. Lösung (berechnet auf die ursprüngliche Lymphe einer 5 prom. Lösung) der in Alkohol löslichen und allein wirksamen Bestandtheile erhält sich monatelang wirksam. Die in Chloroform löslichen Stoffe des Alkoholniederschlags waren nur in sehr geringer Menge (5 mg in 1 cem Lymphe) vorhanden.

Das in Chloroform lösliche Toxin der Koch'schen Lymphe erwies sich gegen Mäuse bei 0,3 mg schon tödtlich. Ebenso wirksam war auch der Rückstand der Alkoholfiltrate und der Aetherextract, von welchem 0,4 cem entsprechend 0,25 cem Lymphe tödtlich wirkten.

In einigen Fällen wurde die geringere Schädlichkeit der durch Alkohol und Chloroform gereinigten Koch'schen Lymphe, die Klebs „Tuberculinum depuratum“ nennt, am Menschen festgestellt, so in drei Fällen von Knochentuberculose und bei einer Anzahl Lepröser.

In No. 45, 1891, der Wiener medicinischen Wochenschrift publicirte Professor Klebs einen weiteren Beitrag zur Kenntniss der Zusammensetzung des Tuberculins. Klebs hält die schädlichen Substanzen des Roh-tuberculins für Alkaloide. Er folgert dies daraus, dass das Tuberculin mit Platinchlorür, Quecksilberchlorür und den Alkaloidreagentien, namentlich Kaliumquecksilber und Wismuthjodid, Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure und anderen typische Niederschläge giebt. Auch hier gilt das bezüglich der Arbeit von Zuelzer Gesagte, indem die Anwesenheit eines Alkaloids keineswegs erwiesen ist. Klebs liess der Fällung des Tuberculins durch absoluten Alkohol Extraktionen des gefällten Tuberculins mit Lösungsmitteln für die Alkaloide theils im gelösten, theils im festen Zustande des ersteren folgen. Die besten Resultate wurden erhalten durch Extraction des wieder in Wasser gelösten Alkoholniederschlags mittels Mischungen von absolutem Alkohol, Chloroform (Pictet) und sogenanntem krystallisirtem Benzol. Sodann wird lange im Schüttelapparat geschüttelt.

Eine bessere Methode bildet die Ausfällung der Alkaloide. Die wirksame Substanz, welche Klebs wegen ihrer die Tuberkelbacillen tödtenden Eigenschaft als Tuberculocidin benennt, ist aus den Niederschlägen durch Wasser zu extrahiren. Ihre Eigenschaften sind: Fällbarkeit durch absoluten Alkohol, Ammonsulfat, und unverändertes Verhalten gegen Eiweissreagentien; nur Sublimat verwandelt die Albumose in einen in Wasser unlöslichen Eiweisskörper um, wie dies auch nach Koch bei der Tanninbehandlung des Alkoholniederschlags der Fall ist.

Alle so gewonnenen Substanzen (von denen einige durchaus unschädlich und therapeutisch verwendbar sind) bestehen aus einer Verbindung der zur Fällung angewendeten Substanz mit der Albumose. Bei einigen 30 in dieser Weise mit Tuberculocidin behandelten Tuberculösen traten keine üblen Nebenwirkungen auf.

Dr. Carl Stern berichtete¹⁾ über einige Injectionsversuche mit Stoffwechselproducten von Tuberkelbacillen, und zwar verwendete er eine Flüssigkeit, die er von Scholl (Hygienisches Institut, Prag, Professor Hueppe) bekam und die folgendermaassen hergestellt war: Die Nährlösung für die Tuberkelbacillen enthielt 10 pCt. Pepton, 5 pCt. Glycerin, 0,5 pCt. Kochsalz, 0,1 pCt. Fleischextract. Nach 5 Wochen bildeten die Bacterien einen Bodensatz, worauf die darüberstehende Flüssigkeit abpipettirt und im Wasserbad erhitzt wurde, um die Bacterien und Toxine abzutöden. Nun wurde durch ein doppeltes Filter filtrirt und auf $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft. Diese braune, syrupöse, karamelartig riechende Substanz wurde für Thierversuche und auch am Menschen benutzt. Die Versuche ergaben folgende Resultate:

Stoffwechselproducte von Tuberkelbacillen, welche längere Zeit in Peptonglycerinlösungen cultivirt waren, bewirken in Dosen bis zu 0,003 g bei nachweisbar nicht tuberculös erkrankten Menschen keinerlei Veränderungen des Allgemeinbefindens und der Körpertemperatur. Bei an äusserer Tuberculose leidenden Patienten trat Temperatursteigerung und eine Veränderung an den localen Erkrankungsherden auf nach 0,0015 g. Es handelte sich in allen Fällen um Kinder. Bei solchen Lungenkranken, welche vorher auf Koch'sches Tuberculin febrile Reaction zeigten, trat nach der gleichen Dosis der erwähnten Lösung annähernd die gleiche febrile Reaction ein.

Eine weitere Untersuchung über die chemische Natur des wirksamen Stoffes im Koch'schen Tuberculin von Dr. Martin Hahn aus Berlin ging aus dem Laboratorium von Prof. Nencki in Bern hervor²⁾.

Verwendet wurde von diesem Forscher Tuberculinum depuratum, dessen leicht alkalische, wässrige Lösung mit Essigsäure neutralisirt und mit Ammonsulfat bis zur Sättigung versetzt wurde. Es entstand ein flockiger, weisslich-gelber Niederschlag, der sich bald zu bräunlichen Klümpchen zusammenballte und an den Wänden des Gefässes festhaftete. Ein Partikelchen davon entwickelte beim Erhitzen auf dem Platinbleche einen deutlichen Geruch nach verbranntem Horn und hinterliess eine voluminöse, schwer verbrennliche Kohle. Der Niederschlag wurde mit concentrirter Ammonsulfatlösung nachgewaschen. Er löste sich leicht in wenig Wasser und zeigte die Lösung folgende Reactionen:

1. Mit Millon's Reagens beim Kochen deutliche Rothfärbung des entstandenen Niederschlages.
2. Beim Kochen und Ansäuern keine Fällung.
3. Mit reiner Salpetersäure (Dichte 1,2) nach Zusatz von 1—2 Tropfen ein deutlicher Niederschlag, der sich im Ueberschuss schon in der Kälte löst, zugefügte Natronlauge verfärbt den Niederschlag orangeroth.
4. Mit Pikrinsäure ein starker gelber Niederschlag.
5. Mit Essigsäure und Ferrocyankalium schwache Trübung.

1) Berliner klin. Wochenschr. No. 31. 1891.

2) Berliner klin. Wochenschr. No. 30. 1891.

6. Mit Natronlauge und Kupfervitriollösung starke, in verdünnteren Lösungen deutlich rothe Biuretreaction.

7. Mit Bromwasser starker gelber Niederschlag und keine Violett-färbung.

Dass die wässrige Lösung nach Neutralisation und Kochen keine Fällung zeigte, bewies, dass die Substanz nicht zu den echten Eiweisskörpern gehörte, sondern nach der Biuretreaction, dem Verhalten gegen Essigsäure und Ferrocyankalium, sowie gegen Salpetersäure zu schliessen, zu der Gruppe der Albumosen. Um die Diffundirbarkeit des wirksamen Körpers zu prüfen, wurde durch eine Pergamentmembran gegen destillirtes Wasser dialysirt. Nach ca. 18 Stunden konnte man im Dialysat Biuretreaction und durch Aussalzen einen flockigen Niederschlag nachweisen. Das Dialysat enthielt einen Eiweisskörper, der in allen seinen Reactionen die gleichen Eigenschaften zeigte, wie die dialysirende Flüssigkeit.

Hahn verarbeitete auch Originaltuberculin, und zwar folgendermaassen:

Um Glycerin, Phenol, Mineralsalze etc. zu entfernen, fällte er das Originaltuberculin mit Alkohol. Der Niederschlag wurde in Wasser gelöst und ergab Folgendes:

1. Mit Ammonsulfat schon in schwach alkalischer Lösung einen grobflockigen, zusammenballenden Niederschlag.

2. Mit Magnesiumsulfat in schwach alkalischer Lösung eine nur feinflockige Fällung, die sich nach starkem Ansäuern bedeutend vermehrt.

3. Mit Kochsalz erst nach Ansäuern mit Essigsäure einen flockigen Niederschlag, der sich, so lange die Lösung noch nicht mit Kochsalz gesättigt ist, in der Wärme löst und sich beim Erkalten wieder ausscheidet.

Im Uebrigen zeigte auch die Lösung des Magnesiumsulfatniederschlags die gleichen Reactionen, wie sie vorher vom Ammonsulfatniederschlag beschrieben wurden. Zum gelösten Ammonsulfatniederschlag wurden 10 Tropfen einer 10 proc. Sodalösung und eine gefärbte Fibrinflocke zugegeben. Nach tagelanger Einwirkung war keine Lösung zu bemerken. Ebenso wurden einige Cubikcentimeter der wässrigen Lösung zu löslicher Stärke gegeben. Nach 24 Stunden war keine Reduction mit alkalischer Kupferlösung zu erzielen.

Die Anwesenheit eines Enzyms war also ausgeschlossen, was auch schon daraus ersichtlich war, dass das Tuberculin hoch erhitzt werden kann, ohne seine Wirksamkeit einzubüssen.

Hahn stellt folgende Sätze auf:

1. Der wirksame Stoff des Koch'schen Tuberculins ist durch Alkohol fällbar.

2. Aus der wässrigen Lösung des Alkoholniederschlags wird durch Neutralisation und Aussalzen mit Ammonsulfat die toxische Substanz gefällt.

3. Der in festem Zustande ausgeschiedene Körper ist eine Albumose.

4. Wahrscheinlich ist die abgeschiedene toxische Albumose eine einheitlicher Körper, vielleicht nur mit geringen Mengen indifferenter Albumosen vermengt.

Von nichtdeutschen Forschern beschäftigte sich besonders W. Hunter¹⁾ mit der chemischen Untersuchung des Tuberculins.

Nach Hunter besteht der massige Niederschlag (A), den man erhält, wenn man Tuberculin in absoluten Alkohol einträufelt, aus Albumosen neben Spuren Glycerin, Farbstoffen und geringen Salzmengen.

Das Filtrat (C) dieses Niederschlages enthält hauptsächlich Salze neben kleinen Mengen Proteinstoffen. Letztere, von den Salzen getrennt, bezeichnet er mit CB, während die aus dem Niederschlag A durch Dialyse gereinigten Albumosen B genannt werden.

Im Speciellen fand Hunter im Tuberculin folgende Stoffe:

1. Protalbumosen, Deuteroalbumosen, und geringe, wechselnde Mengen von Heteroalbumosen, sowie Spuren von Dysalbumosen (nach Kühne's Charakterisirung).

2. Mehrere Alkaloide, von denen zwei als Platinsalz erhalten wurden.

3. Extractivstoffe und Farbstoffe.

4. Mucin.

5. Anorganische Salze.

6. Glycerin.

Dagegen kein Pepton. Durch Versuche an Kranken fand Hunter, dass sich die Substanz B therapeutisch am besten eignet, wenn nicht etwa bei Tuberculose der inneren Organe die stark entzündungserregende Eigenschaft derselben zu vermeiden ist. Dann würde an Stelle von B die Substanz CB zu verwenden sein, in der diese Wirkung auf ein Minimum beschränkt ist und der doch andererseits die unangenehmen Eigenschaften des Tuberculins nicht anhaften.

Hunter empfiehlt von seiner Modification B oder CB, die er Tuberculose nennt, 2 oder 3 mal täglich Dosen von nicht über 20 mg zu geben. Seiner Meinung nach ist die Tuberculinwirkung eine spezifische und weder von der fieber-, noch von der entzündungserregenden Componente abhängig. Hunter glaubt, dass für die locale Wirkung zwei Factoren, die von einander zu trennen sind, in Betracht kommen. Einmal die directe Wirkung auf die Zellen, das andere Mal eine Einwirkung auf die Gefässe, welche die entzündlichen Zustände bedingt.

Eine ausführliche Arbeit über das Tuberculin wurde von Kühne ausgeführt²⁾.

Nach Kühne ist die giftige Tuberculinsubstanz eine Albumose, welche von den Verdauungsalbumosen wesentlich abweicht. Nach den

1) Brit. med. Journ. 25 July 1891. W. Hunter, The nature action and therapeutic value of the activ principles of Tuberculin. Referirt in No. 35 der Berliner klin. Wochenschr. 1891.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 29. 1902. W. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone. III. Albumosen und Bacterien.

Analysen von Brieger und Proskauer enthält dieselbe 47,02 bis 48,13 pCt. C und 14,45—14,73 pCt. N, während die C-ärmsten Deuteroalbumosen 50,47—51,52 pCt. C und 15,94—17,0 pCt. N enthalten.

Kühne untersuchte das Koch'sche Tuberculin wie folgt:

Er fand es alkalisch, verdünnte es etwas und kochte mit wenig Essigsäure, wodurch keine Trübung entstand, fällte hierauf mit viel Alkohol und löste den Niederschlag durch Kochen mit Wasser. Die wässrige Lösung gab mit Ammonsulfat einen harzigen Niederschlag, der nach dem Abpressen in Wasser gelöst die allgemeinen Reactionen der Albumosen gab, nämlich mit Kochsalz und Salpetersäure in der Hitze lösliche, beim Erkalten wiederkehrende Trübung, die einem Säureüberschuss schon in der Kälte wich und damit weiter Xanthoproteinreaction gab; ferner sehr deutliche Biuretreaction. Die Färbungen traten auch in dem mit Ammonsulfat gesättigten Filtrat auf, was auf Pepton deutet.

Das Alkoholextract concentrirt hinterliess einen süsslich schmeckenden, nicht trocknenden, in Aether unlöslichen Syrup, gab wegen der unvollkommenen Alkoholfällung der Albumosen und Peptone noch Biuretreaction und mit Bromwasser kenntliche Rosafärbung von Tryptophan herrührend.

Mehrfache Untersuchung von grösseren Mengen von Koch'schem Tuberculin ergab folgendes:

Alkohol schien sowohl eine Proto- wie eine Deuteroalbumose auszuscheiden, denn wenn auch das Gemenge in neutraler Lösung mit Kochsalz nicht sichtlich getrübt wurde, wie es bei wenig Protalbumose stets der Fall ist, so trübte sie sich doch mit Kupfervitriol. Die erhebliche Fällung die in der salzgesättigten Lösung erst durch Essigsäure auftrat, bürgte dafür, dass die Hauptmasse aus einer Deuteroalbumose bestand und es erhellt dies auch daraus, dass nach beendeter Salzessigsäurefällung noch genug Albumose gelöst blieb, um sie durch wenig Alkohol auszuscheiden und auf weitere Fällbarkeit durch Ammonsulfat prüfen zu können.

Um die Albumose vollkommen auszufällen und in entscheidender Weise die Gegenwart des Peptons darzuthun, wurde die Lösung der Alkoholfällung unterzogen und unter wechselnder Reaction mit Ammonsulfat ausgesalzen.

Die Filtrate gaben deutlich Biuretreaction, wodurch die Peptongegenwart bewiesen war.

In den Abdampfungsrückständen der Alkoholextracte trat die Violett-färbung mit Brom äusserst scharf auf und wenn man die Röhrchen einige Stunden stehen liess, sank ein ordentlicher, schwarzvioletter Niederschlag zu Boden, was auf einen nicht unbedeutenden Tryptophangehalt schliessen lässt. Tyrosin wurde nicht aufgefunden.

Im Alkoholextract wurde durch Kochen mit Salzsäure und Nitrit eine an salpetrigsaures Nitrosoindol erinnernde Färbung gefunden, was auf Spuren von Indol (?) deutet, das aber mit Säure und dann Kochen

mit Natron nicht abgespalten werden konnte. Es ist somit Indol nicht als sicher nachgewiesen zu betrachten.

Kühne untersuchte ferner das 100 proc. Tuberculocidin von Klebs.

Die schwach alkalische Lösung trübte sich beim Kochen nur bemerkbar und wurde durch Essigsäure wieder klar. Abgedampft und der Rückstand mit Alkohol behandelt gab es einen Alkoholrückstand, der weder Tryptophan noch Indolreaction gab. Die wässrige Lösung des Alkoholrückstandes gab mit Phosphorwolframsäure und Quecksilberjodkalium bei saurer Reaction starke Niederschläge, dagegen mit Pikrinsäure nur schwache Trübung, mit Platinchlorid und Mercurichlorid nichts.

Gemeinsam mit den Albumosen ist die Ammonsulfatfällung, starke Biuret-, Millon- und Xanthoproteinreaction, ferner Eisenacetat und Tanninfällung. Die charakteristische Albumosenreaction durch Mischen mit concentrirter Kochsalzlösung und Salpetersäure, eine beim Erwärmen schwindende und beim Abkühlen wiederkehrende Trübung konnte nicht beobachtet werden, hingegen wohl, wenn der Salzzusatz unterblieb.

Die Tuberkelbacillen wurden in Wasser gekocht, dann mit Essigsäure die Albumine coagulirt und dann filtrirt. Das Filtrat wurde verdampft und mit Alkohol ausgekocht. Der unlösliche Rückstand musste die Albumosen und die Peptone enthalten. Mit Wasser gekocht, filtrirt und mit Kochsalz und Essigsäure geprüft gab derselbe eine Ausscheidung. Da das Filtrat keine Biuretprobe gab, so war Pepton ausgeschlossen, aber auch die Salzfällung gab dieselbe und die Xanthoproteinreaction nicht, wodurch auch die Albumosenabwesenheit erwiesen war. Auch die wasserunlösliche Heteroalbumose wurde nicht gefunden.

Im Jahre 1893 veröffentlichte Kühne¹⁾ eine mit mehr Substanz ausgeführte sehr genaue Tuberculinuntersuchung.

Nach Kühne betragen die Proteinstoffe des Rohtuberculins circa 10 pCt., aber nur die durch das 1½ fache Alkoholvolum fällbaren Theile sind gereinigtes Tuberculin, das wie folgt dargestellt wird.

Rohtuberculin wird mit dem 1½ fachen Volum absoluten Alkohols gefällt, der Niederschlag decantirt, erst mit 60 proc., dann mit absolutem Alkohol ausgewaschen. Die Fällung ist wasserlöslich und der Rückstand, der Erdphosphate und Kieselsäure enthält, ist frei von organischen Substanzen.

3,8 g des lufttrockenen, gereinigten Tuberculins (aus 500 cem Roh-tuberculin) wurden in 275 cem Wasser gelöst. Mit 30 cem Essigsäure wurde die Lösung neutralisirt und erst bei 50 cem war eine geringe, bei 175 cem deutliche Trübung wahrzunehmen. Nach 24 stündigem Stehen filtrirt gab die Lösung beim Neutralisiren keine Trübung, hingegen erzeugte Wasserzusatz eine Trübung, welche durch Kochen verschwand, aber beim Abkühlen wiederkehrte. Im Essigsäureüberschuss waren alle Fällungen löslich.

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 30. 1893. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone, Tuberculinuntersuchung.

1 g im Vacuum über concentrirter Schwefelsäure getrocknetes, gereinigtes Tuberculin, in 100 cem Thymolwasser gelöst, wurde von einem Kohlensäurestrom getrübt und nach der doppelten Verdünnung gefällt. Nach 24 stündigem Stehen unter Luftabschluss wurde im Kohlensäurestrom filtrirt und das Filtrat wurde beim weiteren Verdünnen auf 350 cem durch Kohlensäure weiter gefällt. In dem nunmehrigen Filtrate erzeugte noch Essigsäure eine Fällung. Beide Fällungen wurden durch Zusatz von wenig Kochsalz verhindert.

Das Verhalten der Säurefällungen.

Die Fällungen waren in wenig Wasser löslich, leicht löslich in verdünnter Sodalösung, zum Theil löslich in Kochsalz und Chlorammonlösung.

Die Sodalösung zeigte die gleichen Reactionen wie das gereinigte Tuberculin, besonders das auf Albumine neben Albumosen hindeutende Verhalten gegen Salpetersäure und Pikrinsäure.

Gewissheit, dass überwiegend Albumosen da sind, giebt das Verhalten der festen Substanz mit 3—10 proc. Kochsalz-, besser 15 bis 20 proc. Chlorammonlösung, wodurch in Wasser schwer oder unlösliche Heteroalbumosen gelöst werden, hingegen auf coagulirte Albumine oder ausgefällte Albuminate keine Wirkung ausgeübt wird.

Die feste Substanz löste sich in der Kochsalz- bzw. der Chlorammonlösung zum Theil und der nur sodalösliche Rückstand ergab die Reactionen für Albuminstoffe.

Verhalten des in neutralen Salzen löslichen Anthells der Säurefällung.

Die Chlorammonlösung wird verdünnt, sodann mit schwacher Essigsäure etwas angesäuert, die organische Substanz mit Alkohol gefällt und das Chlorammon mit letzterem herausgewaschen. Die Substanz trocknet zu einem leichten, fast weissen Pulver ein und ist in Wasser fast unlöslich. Die Sodalösung wird mit Säuren sofort gefällt. Der Niederschlag ist am leichtesten löslich in einer Mischung von 30 proc. Essigsäure mit einigen Tropfen concentrirter Salzsäure und aus dieser Lösung durch gelbes Blutlaugensalz fällbar. Die Biuretreaction fällt sehr intensiv aus.

Die zweite Essigsäurefällung, die unter Alkoholzusatz zu Stande kommt, zerfliesst am Filter zu Syrup, der in Alkohol getropft zu einem faserigen Harz erstarrt.

Die Massen lösen sich in Wasser beim Kochen bis auf einen kleinen, weder in Soda noch Essigsäure löslichen Rest. 3—4 proc., besser 15 proc. Kochsalzlösung, sowie 10—15 proc. Chlorammonlösung löst das Harz auf. In 2 proc. Essigsäure wird der Syrup anfänglich hart und weiss, löst sich aber im Ueberschuss, noch leichter hingegen in 0,4 proc. Salzsäure. In Sodalösung ist das Harz leicht löslich. Was nach dem Kochen mit Wasser beim Abkühlen gelöst bleibt, wird von Essigsäure stark getrübt, durch Salpetersäure hingegen nur bei Kochsalzanwesenheit.

Die heisse Lösung ist klar, die erkaltende trübt sich wieder. Mit überschüssiger Essigsäure geklärt wird die Lösung von Ferrocyankalium gefällt. Pikrinsäure giebt in der Hitze beständige Flocken, ausserdem in der Wärme verschwindende, später wiederkehrende milchige Trübung. Tannin, Platinchlorid, Sublimat, Wismuth oder Quecksilberjodid fallen stark, ebenso neutrales Bleiacetat, das im Ueberschuss wieder löst. Kupfersulfat erzeugt eine schwache Trübung. Magnesiumsulfat in schwach saurer Lösung auch beim Kochen nichts. Die Biuret- und die Millon'sche Reaction sind sehr deutlich. Die Bildung von Schwefelblei ist kenntlich. Beim Sättigen mit Kochsalz scheidet sich auch diese Albumose weder aus der schwach sauren, wässrigen Lösung, noch aus einer fast neutralen oder alkalischen in Soda aus, dagegen in grosser Menge auf Zusatz von salzgesättigter Essigsäure. Neutrales Ammonsulfat fällt die Substanz nahezu vollkommen. Kühne will die hier beschriebenen, mit keiner der bisher bekannten Albumosen übereinstimmend, als Aeroalbumosen bezeichnen. Nach Entfernung der Säurefällungen bleibt vom gereinigten Tuberculin eine alkoholhaltige saure Lösung übrig, die man zweckmässig durch grosse Quantitäten absoluten Alkohols und etwas Aether ausfällt. Je nach der Vollkommenheit der vorher durch Essigsäure erzielten Abscheidungen gewinnt man dabei Niederschläge, die aus leicht — ohne Mitwirkung von Salzen — wasserlöslicher Albumose bestehen. Ungelöst bleibt nur eine wiederum bedeutende Quantität von Erdsalzen, von denen sich auch noch viel durch Erwärmen mit Ammoniak oder Soda ausscheiden lässt. Völlig zur Abscheidung ist dieser Albumosenrest begreiflich auch durch das grösste Alkoholvolum nicht zu bringen; er lässt sich aber vermehren durch Neutralisiren und Zusatz von wenig Kochsalz. In einzelnen Fällen hinterliess die Substanz ein wenig nur in Salzen Lösliches, das aus Aeroalbumose bestand. Ueber die Beschaffenheit der löslichen Albumose ist nur hinzuzufügen, dass sie sich in allen Beziehungen wie eine Deuteroalbumose verhält, aber mit sehr kleinen Mengen Pepton verunreinigt scheint. Nach dem Sieden mit überschüssigem Ammonsulfat, successiv bei neutraler, alkalischer und saurer Reaction zeigte das Filtrat eine Spur von Biuretreaction.

Das gereinigte Tuberculin ist nach den Untersuchungen von Kühne ein Gemenge, das abgesehen von ca. $\frac{1}{5}$ Aschenbestandtheilen besteht:

1. Aus einem Albuminat.
2. Aus eigenthümlichen (Aero-) Albumosen.
3. Einer Deuteroalbumose.
4. Spuren von Pepton.

Die aus Handelspepton, Fleischextract und Glycerin hergestellte Nährlösung war schwach alkalisch, sterilisirt ebenso lange und in gleicher Weise, wie die mit den Tuberkelbacillen geimpfte, bei gleicher Temperatur gehalten und schliesslich am Wasserbade möglichst zur gleichen Concentration eingeeengt. Sie ist nach Koch selbst in grossen Dosen ohne Wirkung auf gesunde und tuberculöse Menschen und Thiere. Für

den vorliegenden Zweck wurde nur das durch das anderthalbfache Alkoholvolum Auszuscheidende untersucht. 450 ccm gaben mit 675 ccm absolutem Alkohol einen Niederschlag vom Aussehen des gereinigten Tuberculins. Um bis auf die reichlichen Erdsalze alles zu lösen, wurden 160 ccm Wasser gebraucht. Die Lösung war heller und schwächer alkalisch, als die aus dem Tuberculin erhaltene und augenscheinlich viscöser, zum Schäumen geneigter. Schon mit 8 ccm einer 2 proc. Essigsäure wurde sie, obgleich noch alkalisch, trüb, mit 10 ccm neutral, von 11 ccm erkennbar sauer und stark gefällt, sehr im Gegentheil zum gereinigten Tuberculin. Die erste Fällung mit 11 ccm Essigsäure wurde als Neutralisationsniederschlag gesondert untersucht. In dem Filtrate erzeugten weitere 10 ccm Säure kaum Trübung, sondern erst 15 ccm, weitere 50 ccm käsige flockige Trübung. Da sich nicht alles absetzte, wurde etwas Alkohol zugegeben. Der Neutralisationsniederschlag gab an Wasser, dann an 4 proc. Kochsalzlösung nur Spuren ab, kenntlich an schwacher Opalescenz mit Essigsäure oder Salpetersäure und an der sehr blassen Xanthoproteinreaction; Chlorammon nahm kaum mehr auf. In wenig Sodalösung leicht löslich, wurde die Substanz durch Neutralisation wieder ausgeschieden, vom Säureüberschuss gelöst, mit gelbem Blutlaugensalz stark gefällt. In möglichst wenig Säure gelöst, gab sie mit etwas Kochsalz schwache Trübung, die sich durch Kochen in starke Flocken verwandelte. Dieselben Flocken traten ohne Kochsalz auf beim Erhitzen der durch Essigsäure nicht völlig wieder geklärten Lösung. Salpetersäure und Pikrinsäure erzeugten reichliche, in der Hitze beständige Flocken. Die Xanthoprotein- und Millon-Reaction war positiv, während die Biuretprobe sehr schwach ausfiel. Die Nährlösung erwies sich demnach als viel reicher an Albuminat als das Tuberculin, und es scheidet sich dasselbe in völlig normaler Weise daraus schon beim Neutralisiren ohne Säureüberschuss ab. Ein Versuch mit Witte'schem Handelspepton ergab sofort das Herkommen dieser Albuminate, die sich in dem Präparate ohne Zweifel deshalb vorfinden, weil bei seiner Darstellung durch Pepsinverdauung die Salzsäure überneutralisirt wird und Syntonine oder Globuline wieder in Lösung gehen.

Die zweite mit 50 ccm Säure erzielte Ausscheidung wurde trotz dem Alkoholzusatz erst nach wochenlangem Stehen filtrirbar. Mit Alkohol gewaschen, in Wasser kaum löslich, ertheilte sie demselben doch eine gelbliche Färbung, und Essigsäure gab darin schwache Opalescenz. Fast vollkommen löste sie sich in Chlorammon und trotz dem Auswaschen mit Wasser noch mit saurer Reaction. Kochen trübte die 20 pCt. Chlorammon enthaltende Lösung nicht, dagegen erzeugte ein grosser Ueberschuss verdünnter Essigsäure eine beim Kochen fast verschwindende, beim Abkühlen wieder entstehende Trübung. Die Trübung mit Salpetersäure verschwand in der Hitze fast gänzlich und nahm beim Abkühlen stark zu. Pikrinsäure lieferte erst beim Kochen einen Niederschlag.

In allen weiteren Reactionen stimmte das Verhalten ebenso mit der Acroalbumose des Tuberculins überein und gelang es denn auch,

die Substanz aus der Chlorammonlösung durch das schon erwähnte Alkohol-Verfahren salzfrei in Gestalt jener syrupösen bis harzigen Albumose zu erhalten mit denselben Eigenschaften, wie aus dem gereinigten Tuberculin. Was das Chlorammon zurückliess, war sehr wenig, aber genügend, um in gleicher Weise wie beim gereinigten Tuberculin die Eigenschaften eines Albuminates daran nachzuweisen. Neben dem reichlichen „normalen“ Albuminat giebt es also noch dasselbe, erst durch stärkeres Ansäuern fällbare des Tuberculins in der Nährlösung. Auch die Acroalbumosen waren im Witte'schen Handelspepton nachweisbar. Neben den genannten Körpern enthält die erste Alkoholfällung der Nährlösung, wie zu erwarten war, die ebenfalls aus dem Handelspepton stammende Deuteroalbumose.

Vergleich der Nährlösung mit dem Tuberculin.

| | Tuberculinum Kochii | Nährlösung |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| Farbe | braun | heller |
| Geruch | specifisch | nicht specifisch |
| Spec. Gew. bei 17° C. | 1,162 | 1,156 |
| Verdünnung 1 : 10 H ₂ O | vollkommen klar | opalescent und hellgelb |
| „ Reaction . | deutlich alkalisch | weniger alkalisch |
| „ CO ₂ -strom | nach 1 Stunde opalescent | früher opalescent und bald Flöckchen enthaltend. |

Alkalescenzenz.

1 ccm + 5 ccm Wasser mit Schwefelsäure (1 ccm = 43,61 mg H₂SO₄, 100 fach verdünnt).

| Säure ccm Tuberculin | Säure ccm Nährlösung |
|--------------------------|----------------------|
| 0,7 fast neutral | 0,2 neutral |
| 1,0 nicht deutlich sauer | 0,3 erkennbar sauer |
| 1,7 erkennbar sauer | 0,4 deutlich sauer. |

Fällung mit dem 1½ fachen Volum Alkohol, ausgewaschen mit genau gleichen Mengen 60 proc. Alkohols bis zur Farblosigkeit, dann mit Alkohol absolut., Aether, und bei 108° C. getrocknet.

| Tuberculin | Nährlösung |
|------------|------------|
| 0,745 pCt. | 0,560 pCt. |

Verhalten der Fällungen in Lösungen von 0,2 pCt. (je 10 ccm) gegen 2 pCt. Essigsäure.

| | Tuberculin | Nährlösung |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Säure in 1/20 ccm | 1. klar | deutlich trüb |
| „ „ „ „ | 2. kaum opalescent | noch trüber |
| „ „ „ „ | 3. Spur Trübung | flockig gefällt |
| „ „ „ „ | 4. gut getrübt und flockig | stärkere Fällung. |
| Gegen Kohlensäure | Trübung | früher und stärker getrübt. |

Gesammtproteine.

Fällung mit dem 25 fachen Volum Alkohol, ausgewaschen mit dem gleichen Volum Alkohol und dann mit Aether; getrocknet bei 108° C.

Tuberculin
11,23 pCt.

Nährlösung
9,18 pCt.

Hiernach erscheint die Nährlösung verdünnter, als das Tuberculin, ärmer an Proteinen, weniger fällbar durch geringen, wie durch reichlichen Alkoholzusatz, schwächer alkalisch, leichter fällbar durch Essigsäure und Kohlensäure.

Das käufliche Mittel enthält 1,5 pCt. feste Stoffe mit 0,5—1,1 pCt. Asche. Abgedampft, mit Alkohol extrahirt und mit Wasser behandelt, hinterliess es bedeutenden unlöslichen Rückstand von Erdphosphaten. Die wässrige Lösung gab, hinreichend concentrirt, mit Alkohol eine Fällung, die, von Neuem gelöst, noch gelb aussah und alkalisch reagirte. Die Lösung gab mit 2 proc. Essigsäure in keinem Verhältniss Opalescenz, wohl aber mit Eisessig Flöckchen in kaum nennenswerther Menge. Mit Alkohol bis zur Trübung versetzt, darauf mit einigen Tropfen Wasser gerade wieder geklärt, wurde das Gemenge ebenso wenig von 2 proc. Essigsäure getrübt, auch nicht nach langem Stehen bei 0°. 30 proc. Essigsäure und Ferrocyankalium gaben eine Spur Opalescenz, Sublimat allein nichts, wohl aber nach Zusatz von ziemlich viel Salzsäure, Platinchlorid erst im Ueberschuss leichte Trübung, während Salzsäure und Jodkaliumbijdodid oder Quecksilberjodid starke Fällungen erzeugten, ersteres nur bei einem gewissen Ueberschuss. Kupfersulfat gab starke graugrüne Trübung, bei schwächstem Ansäuern fast völlig verschwindend. Die Biuret-, Xantoprotein-, Millon'sche und Schwefelblei-Reaction sind sehr ausgeprägt. Tannin fällt mächtig, Pikrinsäure giebt starke, in der Hitze vollkommen verschwindende Trübung (Abwesenheit von Albuminat und Acroalbumosen), beim Erkalten wiederkehrend; Salpetersäure äussert schwache Opalescenz, stärker mit Kochsalz, ebenfalls heiss verschwindend, im Abkühlen zurückkehrend. Sättigen mit Steinsalz giebt nichts, aber auf Zusatz von viel gesättigter Kochsalzlösung scheiden sich Flocken aus, die ausschliesslich aus Erdphosphaten bestehen. Erst reichlich salzgesättigte Essigsäure giebt in der Steinsalzlösung unsichere Opalescenz. Auf Pepton wurde untersucht durch Sättigen mit Ammonsulfat und unter Sieden successiv bei neutraler, alkalischer und saurer Reaction von der Albumose, die reichlich ausfiel, befreit; die letzte Lösung hielt der Albumosenprobe Stand, wurde nicht mehr getrübt von Salpetersäure oder Metaphosphorsäure und zeigte äusserst schwache Biuretreaction. Eine Spur von Pepton dürfte demnach im Tuberculocidin noch enthalten sein. Auch mit Platinchlorid wurde eine schwache Ausscheidung erhalten. Eine Sonderstellung vor der bekannten Deuteroalbumose behält die des Tuberculocidins gleichwohl, insofern sie durch Sublimat nur bei starkem Ansäuern getrübt wird und hauptsächlich durch ihre minimale Fällbar-

keit beim Aussalzen mit Kochsalz und Essigsäure. Vermuthlich wird auch sie noch in den Handelspeptonen gefunden werden. Grössere Dosen des Präparates sollen schwache Temperaturzunahmen bei tuberculösen Thieren erzeugen.

Ist dem so, so enthielte es den Beweis, dass die in ihr verbliebenen geringen Reste von Albumosen, des Tuberculins, vielleicht auch von Peptonen noch mit Spuren der wirksamen Substanz behaftet sind, was mit Koch's Erfahrungen übereinstimmen würde.

Im Jahre 1895 wurden insbesondere Untersuchungen gemacht, mit Albumosen, um die Art der Tuberculinwirkung zu erforschen.

So veröffentlichten L. Krehl und M. Matthes¹⁾ Versuche über die Wirkungen von Albumosen verschiedener Herkunft, sowie einiger diesen nahestehenden Substanzen.

Die Verfasser benutzten Deuteroalbumosen, welche sie durch Pepsinverdauung von Eieralbumin, frischem Muskelfleisch, Fibrin und Casein erhielten. Meerschweinchen zeigten nach der Injection verschiedener Albumosen die gleichen physiologischen Wirkungen wie die Tuberculinwirkung.

Grosse Dosen (0,5) bewirken bei gesunden Thieren mehrstündiges Fieber, bei Tuberculösen jähen Temperaturabfall und schon bei kleinen Dosen 0,02—0,05 Fieber. Die aus den Leibern von *Bact. coli* gewonnene Albumose wirkt qualitativ ebenso wie Tuberculin und die Albumosen, quantitativ namentlich für gesunde Thiere stärker giftig.

Nucleohiston in gleichen Dosen wie Albumosen injicirt bewirkt bei gesunden Thieren keine Temperatursteigerung, bei tuberculösen in den ersten 10 Stunden auch nicht, wohl aber starben dieselben in der folgenden Nacht. Histon tuberculösen Thieren injicirt beeinflusst die Temperatur nicht oder sie steigt nur in mässigem Grade, beim Tode, welcher erst nach mehreren Tagen erfolgt, fehlt die Localreaction.

Nucleohiston und dessen Componenten äussern also nicht die Albumosenwirkung, und diese kann also nicht durch einfache Spaltung des Nucleohistons im Körper erklärt werden.

Abrin und Ricin erregen schon in Dosen von 0,001 und 0,00025 bei gesunden und tuberculösen Thieren Fieber und zeigen specifische Wirkung und bringen bereits in sehr kleinen Gaben eine der localen Tuberculinreaction gleiche Veränderung im tuberculösen Gewebe hervor.

Dr. Max Matthes²⁾ setzte allein die Untersuchungen über die Wirkung einiger subcutan einverleibter Albumosen auf den thierischen, insbesondere auf den tuberculös inficirten Organismus fort.

Nach Kossel (Auswurfslehre, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIII) gelingt es fast regelmässig im tuberculösen Sputum Albumosen zu finden. Matthes glaubte deshalb den Ort der Entstehung dieser Albumosen bei Tuberculösen im pathologisch veränderten Gewebe suchen zu müssen

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36. 1895.

und er konnte thatsächlich sowohl Deuteroalbumosen, wie auch Spuren von echtem Pepton in tuberculös infiltrirten Lymphdrüsen nachweisen nach den Vorschriften Kühne's. Kühne (Zeitschr. f. Biologie. 1893) sprach auch die Ansicht aus, dass die Tuberkelbacillen auf Nährböden Deuteroalbumosen aus Protalbumosen bilden. Kühne hat eine Reihe von Albuminaten und Albumosen im Tuberculin gefunden und auch die Wirkung dieser isolirten Substanzen auf den tuberculösen Organismus geprüft; er erhielt Temperatursteigerungen und zwar um so intensivere, je mehr er in der Reihe der Derivate sich dem echten Pepton näherte.

Brieger und Fränkel (Bacteriengifte, Berliner klin. Wochenschr. 1890. No. 11 u. 12) isolirten ein Toxalbumin, wahrscheinlich eine Deuteroalbumose aus Diphtherieculturen. Martin (1890) fand in Milzbrandculturen eine Proto- und eine Deuteroalbumose. (Proc. Roy. Soc. London. Bd. XLVIII. 1890. S. 78 und Brit. med. Journ. 1892).

Tizzoni und Cattani (Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie. Bd. XXVII) stellten aus Tetanusculturen eine albuminoïde Substanz her, welche stark giftig, aber per os kaum wirksam ist (ebenso wie Tuberculin) und die sich wie eine gewöhnliche Verdauungsalbumose verhält.

Matthes machte Versuche mit Heteroalbumose (aus Witte's Pepton hergestellt), Deuteroalbumose (aus Peptonum sicc. e carne) und Atmidalbumose (aus frischem Fibrin durch gespannten Dampf gewonnen).

Die Versuche wurden an tuberculösen Meerschweinchen, Kaninchen und später am Menschen gemacht.

Beim Menschen 0,02 g Deuteroalbumose injicirt machte nur wenig Unbehagen, erst bei 0,05—0,07 g entstand beim gesunden Menschen Fieber. In 2 Fällen von Injectionen von 0,07 g Deuteroalbumose an gesunden Menschen waren acute palpable Milztumoren nachweisbar, die im Verlauf des nächsten Tages wieder verschwanden. Ausserdem noch erysipelatöse Schwellung nachweisbar. Durch Injection von Deuteroalbumosen, sowohl am Menschen wie am Thier kann man alle Tuberculinreactionen erhalten und die Tuberculinwirkung besteht wenigstens zum Theil aus Albumosenwirkung. Ein wesentlicher Unterschied ist nur, dass man Deuteroalbumosen wesentlich höher dosiren muss als Tuberculin.

Tuberculin wurde auch mit negativem Erfolge auf ein Ferment geprüft. Matthes fand, dass die stärkere Tuberculinwirkung bedingt ist durch dessen Gehalt an echtem Pepton, das immens giftig ist.

Die Wirkungen der Hetero- und der Atmidalbumose waren schwächer als die der weiter hydrirten und mit einem kleineren Molekül versehenen Deuteroalbumosen. Die Deuteroalbumose wirkt schwächer als das wieder weiter hydrirte und ein noch kleineres Molekül darstellende Pepton.

Zusammenfassung der Resultate.

1. Tuberculin hat die Wirkungen eines Verdauungsgemisches, das vorwiegend Deuteroalbumose und Pepton enthält; es steht der Annahme nichts im Wege, dass es eben nur ein Gemisch von Verdauungsproducten und nichts Anderes ist.

2. Die untersuchten Hydrationsproducte der Eiweisskörper haben diese Tuberculinwirkung sämmtlich, aber sie wirken stärker, je mehr man sich dem Pepton nähert.

3. Es tritt eine auffallend rasche Gewöhnung — eine Art Immunisirung — an Einführung solcher Albumosen ein.

4. Es gelingt durch Injectionen von grösseren Dosen Deuteroalbumosen (0,075 g bis 0,1 g) beim gesunden Menschen eine fieberhafte Erkrankung mit acutem Milztumor hervorzurufen.

Matthes schlägt die völlig rein und salzfrei herstellbare und genau dosirbare Verdauungsdeuteroalbumose als zweckmässigen und Tuberculinersatz vor.

Matthes setzte die Arbeiten fort und berichtete¹⁾ über das Zustandekommen der fieberhaften Allgemeinreaction nach Injectionen von Tuberculin beim tuberculösen Organismus.

Wie derselbe schon früher zeigte (Zur Chemie des leukämischen Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1894. No. 30, 31), entstehen im tuberculösen Gewebe selbst albumosenartige Körper, insbesondere Deuteroalbumosen und auch echtes Pepton in einer Reihe von Fällen.

Man kann ganz allgemein finden, dass Albumosen, wenn man dieselben direct dem Saftstrom einverleibt, daselbst Erscheinungen von Hyperämien hervorrufen, wo derartige Körper bereits vorhanden sind.

Wenn man nämlich gesunde Thiere mit Albumosen, welche man ihnen subcutan einverleibt, vergiftet, so zeigen dieselben eine starke Hyperämie des Magen- und Darmcanales, gewöhnlich auch Blutungen im Mesenterium. Lässt man dagegen die Thiere hungern, so dass der Darm leer ist, so fehlt diese Hyperämie vollständig. Wenn man nun die kolossalen Hyperämien, die durch Tuberculin- oder Albumoseinjectionen um und in tuberculösen Herden besonders um verkäste Lymphdrüsen herum erzeugt werden, öfters beobachtet hat und andererseits weiss, dass in diesen Herden leicht lösliche Albumosen vorhanden sind, so muss sich der Gedanke aufdrängen, dass durch die Localreaction Bedingungen gegeben werden, um die im tuberculösen Gewebe aufgespeicherten Albumosen (bezw. tuberculinähnlichen Körper) auszuschwemmen und in den Kreislauf zu werfen.

Wir wissen nun aber, wie Matthes bereits hervorhob, dass diese Körper in genügender Dosirung auch beim gesunden Thiere Fieber hervorrufen, man braucht sich daher nur vorzustellen, dass durch die plötzliche Anschwemmung derselben die fiebererregende Dosis erreicht wird, um eine genügende Erklärung für das Zustandekommen der fieberhaften Allgemeinreaction des tuberculösen Organismus auf kleine und kleinste Dosen Tuberculin zu haben. Beim Gesunden und nicht Tuberculösen würden Tuberculin und Albumosen nur dann Fieber erzeugen, wenn sie in wirklich fiebererregender Dosis injicirt würden, beim tuberculösen Organismus würden dagegen derartige Injectionen schon in weit gerin-

1) Centralbl. f. innere Med. 1895.

gerer Dosis Fieber hervorrufen, weil sich zur Wirkung der eingeführten Tuberculin- bzw. Albumosemenge die Quantität des Ausgeschwemmten addiren würde.

Der einzige Ort, wo wir auch beim Gesunden Albumosen und Peptone finden, ist der Darmcanal und aus diesem können dieselben nicht ausgeschwemmt werden, denn keine Albumose gelangt von dort aus als solche in den Kreislauf, sondern dieselben erleiden bekanntlich bei ihrem Durchtritt durch die Darmwand eine Veränderung, deren Wesen noch unbekannt ist, welche man sich aber entweder als eine directe Rückverwandlung in Eiweiss durch Zusammentreten mehrerer Albumosemoleküle vorstellen kann oder als ein Uebertreten in so complicirt gebaute Substanzen wie Nucleohiston denken darf. Jedenfalls aber können die im Darmkanal vorhandenen Albumosen nicht ausgeschwemmt werden, wie die den Schutz des Darmepithels entbehrenden, im pathologisch veränderten Gewebe deponirten.

Es würde sich nun fragen, ob man für eine derartige Erklärung der fieberhaften Allgemeinreaction, also für die Annahme einer Ausschwemmung von präformirten, durch bacilläre Einwirkung entstandenen, albumoseartigen Producten weitere Stützen beibringen kann und das scheint der Fall zu sein, nämlich durch den Befund, dass man fast regelmässig, wie zuerst 1891 von Kahler (Peptonurie nach Injection von Tuberculin. Wiener klin. Wochenschr. No. 3. 1891) gefunden wurde, nach Tuberculininjectionen Albumosurien beobachten kann. Matthes fand in der That bereits nach einer Injection von 0,0002—0,0005 Tuberculin eine Albumosurie bei Phthisikern auftreten, die am übernächsten Tage wieder verschwunden war.

Ferner lässt sich auf der Basis der Annahme der plötzlichen Ausschwemmung präformirten, fiebererregenden Materials, die auffallende Gewöhnung an die Tuberculininjectionen erklären.

Man kann tuberculöse Meerschweinchen durch eine Vorbehandlung mit einer kleinen fiebererregenden Dosis von Deuteroalbumose vor der sonst sicher tödtlichen Wirkung grösserer Gaben in manchen Fällen schützen. Die vorbehandelten Thiere collabiren nicht, sondern reagiren fieberhaft, wie gesunde. Es würde in diesem Falle also durch die vorhergegangene Injection ein Theil der präformirten Albumose ausgeschwemmt sein und damit die nächstfolgende nicht den ihr sonst zukommenden Effect haben, weil sowohl die Bedingungen für das Zustandekommen der Hyperämie im tuberculösen Gewebe geändert sind, als auch eine etwa erzeugte Localreaction weniger fortspülbares Material vorfinden würde. Auch folgende zwei Literaturangaben lassen sich im Sinne einer Ausschwemmungstheorie verwerthen:

So fand Lenoir (Progrès méd. No. 30, 1893) in dem Harn von fiebernden Tuberculösen einen giftigen, durch Alkohol fällbaren Körper (Albumose?), mit dem er Tuberculinreaction erzeugen konnte.

Ferner fand Paul Binet im Harn Tuberculöser eine Substanz mit ähnlichen Eigenschaften, als er sich der Brücke'schen Fermentfällungs-

methode im Harn bediente; mit dieser Substanz konnte er gleichfalls Tuberculinreactionen erzeugen.

Eber (Ueber das Wesen der sogenannten Tuberculin- und Malleinreaction. Deutsche Zeitschr. f. Thiermedizin, Bd. 21. S. 61) nimmt an, dass sich die wirksamen Tuberculinbestandtheile unter dem besonderen Einfluss des tuberculösen Organismus in pyrogene Substanzen (Tuberculo-pyrin) umwandeln und dass unter dem weiteren Einfluss der erhöhten Temperatur und noch unbekannter Factoren sich aus den im Körper aufgestapelten tuberculösen Producten (Autotuberculin) ebenfalls pyrogene Substanzen bilden, deren Wirkung sich der des eingespritzten Tuberculins addirt. Begründet wird diese Darstellung vorwiegend durch Versuche über den Einfluss des Chinins auf die Tuberculinreaction beim Rind. Eber nimmt nämlich an, dass das Chinin die Körperzellen physiologisch so schwache, dass sie aus dem Tuberculin und dem Autotuberculin kein Tuberculo-pyrin mehr bilden können. Ebenso habe der durch ausgebreitete Tuberculose geschwachte Organismus die Fähigkeit der Umwandlung des Tuberculins eingebüsst, trotzdem in den tuberculösen Organen genügend Autotuberculin aufgespeichert sei.

Die Heranziehung von derzeit uncontrolirbaren Factoren an mehreren Stellen des Verlaufes des Processes lässt eine nähere Discussion der angeführten Ansichten unthunlich erscheinen; eine Erklärung der Tuberculinwirkung wird auf diesem Wege jedenfalls nicht gewonnen.

Edwin Klebs, der schon 1891 durch Ausfällung der giftigen Producte der Tuberkelcultur aus dieser und aus dem Bacillus selbst, sowie aus der Gesamtcultur eine Substanz herstellte, welche er wegen ihrer Eigenschaft, Tuberkelbacillen zerstören zu können, Tuberculoacidin (T.C.) nannte, lieferte im Jahre 1896 einen weiteren Beitrag über heilende und immunisirende Substanzen aus Tuberkelbacillenculturen¹⁾.

Da das Tuberculoacidin noch nicht ganz rein war, stellte er in gleicher Weise nur aus dem flüssigen Antheil der Tuberkelbacillencultur eine heilende Substanz dar, welche er Anuphtasin (A.P.) nannte und deren Wirksamkeit er an Thieren und Menschen (insbesondere in Nordamerika) nachwies. Nachstehend sind seine Resultate:

Eine Menge von 3 g tochter Tuberkelbacillen auf 1 kg Thiergewicht erweist sich in hohem Grade wirksam gegenüber einer 10 Tage später erfolgenden tuberculösen Infection, aber es tritt noch keine völlige Immunisirung ein.

Das wässrige Glycerinextract der Tuberkelbacillen (T.B.E.) bringt einen hohen Grad von Immunisation hervor, der sich noch nach 3 Monaten nach der Vorbehandlung wirksam erweist.

Da die grösste Menge des importen T.B.E. 7,5 500 pro Thier betrug und das T.B.E. 7,5 cg organische Substanz enthält, so wurde die für einen Erwachsenen nothige Menge des letzteren 7,5 g für 50 kg

1 Centralblatt für Bacteriologie. XX. 1896

betragen, welche, in 50—100 ccm Kresolwasser gelöst, in 10—20 Tagen rectal injicirt werden können. Diese Menge ist, was klinisch bestätigt wurde, ausreichend, um einen Menschen für mehr als 3 Monate zu immunisiren. Die bestgeheilten Fälle waren jene, welche zuerst mit Antiphthisin, dann mit Tuberculocidin und reinem Bacillenextract behandelt wurden.

Die chemischen Untersuchungen der Tuberkelbacillen von Klebs ergaben Folgendes:

Die Tuberkelbacillen enthalten grosse Mengen fettiger Substanzen, wie zuerst Hammerschlag und Nencki fanden, was von de Schweinitz bestätigt wurde und zwar fand letzterer 25 pCt., während Klebs 22 pCt. fand. Von der Culturflüssigkeit her enthalten die Bacillen viel Glycerin, was ihre starke hygroskopische Beschaffenheit erklärt. Der reine ätherische Extract ergiebt festes, rothgefärbtes Fett, welches bei 42° C. schmelzend, 20,5 pCt. der Gesammttuberkelbacillenmenge betrug. Ausserdem fand sich noch ein durch Benzol extrahirbares Fett vom Schmelzpunkt über 50° C. in einer Menge von 1,14 pCt. Die specifische Färbung der Tuberkelbacillen mit Carbofuchsin und ihre Säurefestigkeit ist nur diesem Fett angehörig. Nach der Entfettung bestehen die Tuberkelbacillen grösstentheils aus Nuclein. Der Extractionsrückstand wurde mit Pepsin und Salzsäure behandelt, um die albuminösen Theile in leichtlösliche Peptone zu verwandeln. Der Rückstand kann zum Theil in alkalischen Flüssigkeiten gelöst werden. Mit Alkohol oftmals gefällt und wieder gelöst ergab diese Substanz 8—9 pCt. Phosphor, soviel als Miescher im Lachssperma nachwies. Dieses Tuberkulonuclein, sowie die Tuberkelfette zeigten keine Heil- oder Immunwirkung. Im Glycerinwasserextracte war eine durch Alkohol fällbare, in Kresolwasser leicht lösliche Substanz, die im Gegensatz zu Antiphthisin gute Biuretreaction ergab.

Ebenfalls noch im Jahre 1896 veröffentlichte Dr. Viquerat eine Mittheilung zur Gewinnung von Antituberculin¹⁾.

Viquerat untersuchte die Thiere hinsichtlich ihrer Fähigkeit Antituberculin zu bilden. Er fand, dass der Esel nicht reagirt und kein Antitoxin bildet.

Das Pferd und alle untersuchten Thiere vertragen die experimentelle Tuberculisirung nicht und gehen regelmässig daran zu Grunde.

Nur alte Maulthierweibchen (Männchen eignen sich gar nicht) von 20—30 Jahren reagiren sehr stark, erliegen bisweilen sogar, bilden aber Antituberculin. Im Allgemeinen inoculirt man die Thiere jährlich 3 bis 4 mal. Bringt man statt Tuberkelbouillon Tuberculin in Anwendung, so beginnt man mit grossen Dosen, z. B. 10—15 ccm reinem Tuberculin subcutan.

Das Jahr 1897 brachte wieder zahlreiche Publicationen über das Tuberculin.

1) Centralbl. f. Bakteriologie. XX. 1896.

Vor Allem ist zu nennen Robert Koch mit seiner Mittheilung über neue Tuberculinpräparate¹⁾.

Koch geht davon aus, dass die Anwendung von Bacterien und ihren Producten zu Heil- und Schutzzwecken immer auf eine Art von Immunisirung herauskomme. Das Streben muss dahin gerichtet sein, solche Immunität schon in einem frischen Stadium herbeizuführen. Es scheint, dass gerade die allgemeine Ueberschwemmung des Körpers mit Bacterien die Vorbedingung ist. Diese Bedingungen missglücken aber an Thierversuchen wegen der localen Eiterungen.

Koch versuchte, da unveränderte Tuberkelbacillen für diese Versuche nicht zu brauchen waren, dieselben durch chemische Eingriffe resorbirbar zu machen. Durch Behandeln derselben mit verdünnten Mineralsäuren trat zwar Resorption, aber keine Immunisirung ein.

Durch die Glycerinextraction der werthvollen, wirksamen Bestandtheile des Tuberkelbacillus wurde das Tuberculin erhalten, welches durch Auslösung charakteristischer Reactionen ein werthvolles, diagnostisches Hilfsmittel, namentlich auch gegenüber der Perlsucht, bildet. Es kommt durch fortgesetzte Tuberculinbehandlung nur zu einer Giftfestigkeit, aber zu keinem Schutz gegenüber den Bacillen. Ehe die Heilung vollendet ist, erlöschen die Reactionen und Recidive reagiren wieder auf Tuberculin.

Ein alkalisches Extract (T.A.) erhielt Koch durch Extraction mit $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge; in praxi ergab sich bei diesem Präparat Abscessbildung in Folge des Gehaltes an todtten Tuberkelbacillen.

Bei Entfernung der Bacillen durch Filtriren durch Thonzellen näherte sich das Präparat dem Tuberculin, das wegen seiner besseren Haltbarkeit vorzuziehen war.

Koch suchte deshalb die Bacillen mechanisch soweit zu zertrümmern, dass sie besser angreifbar für die resorbirbaren Körperstellen wurden.

Die Vernichtung der Fettsäureschicht im Bacillenleibe, die vor Allem nöthig war, gelang durch Verarbeiten getrockneter Culturen im Achatmörser mit einem ebensolchen Pistill. Die so gewonnene Substanz wurde mit destillirtem Wasser aufgenommen und centrifugirt; es blieb eine obere, weissopalescirende klare Schicht (T.O.), die keine fällbaren Bacillen mehr enthielt und ein schlammiger Bodensatz, der wieder getrocknet, im Mörser zerrieben, aufgenommen und centrifugirt wurde. So wurde aus der gesamten Culturmasse eine Reihe klarer Flüssigkeiten erhalten. Die zweite und die folgenden, nicht mehr unterscheidbare Flüssigkeiten, führen den gemeinsamen Namen T.R. Beide Präparate sind völlig ohne Abscessbildung resorbirbar. Es wurde ferner gefunden, dass T.O. die im Glycerin löslichen Theile der Bacillen, die T.R. die unlöslichen umfasst, in Folge dessen auch die Wirkung von T.O., des alten Tuberculins und von T.A. sehr ähnlich ist, hingegen T.R. entschieden immunisirend wirkt.

Alle immunisirenden Substanzen des Tuberkelbacillus sind im **T.R.**

1) Deutsche med. Wochenschr. No. 14. 1897.

enthalten und ein gegen T.R. immunisirter Mensch reagirt auch nicht mehr gegen grosse Dosen von Tuberculin oder T.O.

Nur hochvirulente Culturen allein liefern wirksame Präparate. Die Injectionen werden wie beim Tuberculin gemacht und zwar enthält die Flüssigkeit im cem 10 mg feste Substanzen und kann man dieselbe durch physiologische Kochsalzlösung für den Gebrauch verdünnen. Man beginnt mit $\frac{1}{500}$ mg. Die Injectionen werden jeden zweiten Tag unternommen, die Dosis so langsam gesteigert, dass höhere Temperatursteigerungen möglichst vermieden werden.

Koch stieg in der Regel nur bis 20 mg.

Nachdrücklichst betont Koch, dass nur Kranke im Anfangsstadium und ohne complicirende Mischinfectionen der specifischen Behandlung zugänglich sind. Stürmische Reaction blieb aus; beängstigende Nebensymptome desgleichen; besonders in die Augen fallend war der Einfluss auf die Temperatureurve, deren zackige Linie sich ausglich und in eine fast gestreckte dicht unter 37° verlaufende Linie überging.

Schliesslich theilt Koch noch mit, dass Versuche zu Serumgewinnung mittels T.O. und T.R. im Gange sind und lässt die Frage offen, ob deren Anwendung besser und schneller zum Ziele führt, desgleichen hält er Verbesserungen der Präparate für ausgeschlossen.

Bald nach der Koch'schen Veröffentlichung erschien eine Mittheilung zu Robert Koch's neuen Tuberculinpräparaten von Hans Buchner¹⁾.

In derselben gelangt Verf. zum Resultat, dass Koch's altes Tuberculin eine durch Erhitzen aus Bouillonculturen gewonnene Lösung nicht specifischer Albumosen (Kühne) war, während das neue Tuberculin aus den unveränderten specifischen Tuberkelbacillenstoffen besteht.

Ebenso wiesen F. Römer (Tuberculinreaction durch Bacterienextracte. Wiener klin. Wochenschr. No. 45. 1891) und H. Buchner (Tuberculinreaction durch Proteine nicht specifischer Bacterien. Münchener med. Woch. No. 49. 1891) nach, dass dem alten Tuberculin Specifität fehle, weshalb dessen Wirkung völlig durch die Proteine respective durch die Albumosen nicht specifischer Bacterien ersetzt werden kann. Demgemäss erzeugte das frühere Tuberculin fieberhafte und entzündliche Reactionen (Albumosengehalt), während das jetzige Präparat keine nennenswerthen Reactionen auslöst.

H. Buchner machte 1890 Untersuchungen über pyogene Stoffe in der Bacterienzelle und wies auf das Vorkommen wirksamer Stoffe in den Bacterien hin.

E. Buchner zertrümmerte im Jahre 1893 mechanisch die Bacterienzellen, um deren Inhalt unverändert zu gewinnen und es wurde auch ein Patent ausgelegt, das aber abgewiesen wurde. Diese Methode, welche durch Zerreibung und nachfolgende Auspressung der zerriebenen Zellen mit 4—500 Atmosphärendruck verbessert wurde, war bereits Januar

1) Berliner klin. Wochenschr. No. 15. 1897.

1897 publicirt, während Koch seine Priorität auf November 1896 zurückdatirt, obwohl seine Publication erst April 1897 erschien. Zur Zeit sind Versuche von Buchner, Hahn und Bulling im Gang, um feuchte Tuberkelbacillen mit Kieselguhr und Sand zerrieben, feucht, nichtstäubend direct auszupressen, während Koch auf viel umständlicherem Wege die wirksamen Stoffe erhält, weshalb Koch's Behauptung, dass bessere Präparate nicht herzustellen wären als verfrüht bezeichnet werden muss.

Ueber Immunisirungs- und Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Baeterien berichtet Dr. Martin Hahn¹⁾.

Zellsaftversuche wurden mit 3 Typen von Bacterienarten angestellt:

1. Cholera und Typhusbacterien, die beim Meerschweinchen nur eine acut und local verlaufende Infection im Peritoneum erzeugen.

2. Milzbrandbacillen und Staphylokokken, die bei geeigneter Impfung eine acute Allgemeininfection des thierischen Organismus hervorzurufen im Stande sind.

3. Tuberkelbacillen, die eine chronische Allgemeininfection des Meerschweinchens bewirken.

Die Tuberkelculturen wurden auf Fleischextractbouillon im Erlenmeyerkolben angelegt, es entwickelten sich dann in 2—3 Wochen die bekannten dichten Häute, welche die ganze Oberfläche bedecken. Es erwies sich als zweckmässig, nur junge Culturen zu verwenden, weil in den älteren Bacterienleibern die stickstoffhaltige Substanz gegenüber dem stickstofffreien Antheil zurücktritt. Die Bacterienhäute werden dann einfach abfiltrirt, etwas abgewaschen und dann mit Quarzsand und Kieselguhr feucht zerrieben. Die feuchte Zerreibung verringert die Gefahren der Fabrikation wesentlich gegenüber dem Koch'schen Verfahren, bei dem die Bacterien trocken zerrieben werden. Schliesslich kommt die Masse wieder unter die Presse und wird unter Zusatz von destillirtem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung mehrfach ausgepresst. Das resultirende Product ist nach der Filtration eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit, die viel gerinnbares Eiweiss enthält. Mittels Filtration durch Kieselguhrkerzen kann die Flüssigkeit keimfrei gemacht werden, wobei der Eiweissgehalt nur um 10 pCt. abnimmt. Im Uebrigen gelingt es auch ohne Filtration durch Zusatz von 20 pCt. Glycerin und 5 pCt. Kochsalz den Presssaft für geraume Zeit haltbar zu machen, falls er im Eisschrank aufbewahrt wird. Das Tuberculo plasmin zerlegt Wasserstoffsuperoxydlösungen. Diese Fähigkeit des Presssaftes wird durch Erwärmen auf 60° vernichtet, durch Zusatz von Blausäure sistirt, sie tritt aber wieder hervor, wenn die Blausäure durch Luftdurchleitung und Erwärmen verjagt wird. Das Tuberculo plasmin verhält sich somit wie eine Fermentlösung (nach Schönbein und Schär), und weitere Untersuchungen lassen vermuthen, dass es sich um ein hydrolytisches Ferment handelt, das darin enthalten ist. Beim Koch'schen Neutuberculin fällt die Schär'sche Reaction negativ aus.

1) Münch. med. Wochenschr. No. 48. 1897.

Mit dem so gewonnenen Tuberculoplasmin wurden nun eine Reihe von Meerschweinchen behandelt, die vorher mit einer Reincultur von Tuberkelbacillen oder bacillenhaltigem Sputum inficirt waren. Meist wurde die Behandlung 2 Wochen nach erfolgter Infection begonnen und zwar mit sehr kleinen, allmählich steigenden Dosen durch 2 Monate. Aus den vielen Thierversuchen wurden nur solche berücksichtigt, in denen die gleichzeitig und gleichmässig inficirten Controlthiere sämmtlich bereits seit $1\frac{1}{2}$ Monaten einer starken allgemeinen Tuberculose erlegen sind. Es kommen nur 23 Thiere in Betracht. Von diesen waren 6 Controlthiere. Diese 6 Thiere gingen innerhalb $1\frac{1}{2}$ —4 Monaten nach der Infection an starker, disseminirter, allgemeiner Tuberculose zu Grunde. Von den 17 behandelten Thieren ergaben 5 ein absolut negatives Resultat, d. h. sie starben, nachdem sie bereits 2— $3\frac{1}{2}$ Monate behandelt waren und der Sectionsbefund zeigte starke allgemeine Tuberculose, ohne dass Veränderungen, die auf Heilung hindeuteten, sichtbar waren, oder dass die Ausbreitung der Tuberculose sichtlich gehindert worden wäre. 3 Thiere starben innerhalb der ersten $1\frac{1}{2}$ Monate der Behandlung, zum Theil schon innerhalb der ersten 14 Tage, so dass man bei der Kürze der Zeit, in der sie behandelt worden waren, nicht in der Lage ist, sie für die Statistik in positivem oder negativem Sinne zu verwerthen. 4 Thiere zeigten ein theilweises positives Resultat, d. h. sie starben nach mehrmonatlicher Behandlung, und 5 Thiere ergaben ein unzweifelhaft positives Resultat insofern, als die Thiere noch heute am Leben sind, während die Controlthiere bereits vor $1\frac{1}{2}$ —2 Monaten zu Grunde gegangen sind. Die erzielten Erfolge, die Erhaltung von fast $\frac{1}{3}$ der injicirten Thiere sind auf eine gewisse specifische Wirkung des Tuberculoplasmins gegen die tuberculöse Infection zurückzuführen, denn die natürliche Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen ist an sich eine sehr geringe, und sie scheint nur innerhalb sehr enger Grenzen einer Steigerung etwa durch Erzeugung einer Hyperleukocytose fähig.

Am Menschen wurden bisher nur sehr wenig Versuche angestellt die die Unschädlichkeit des Mittels bei vorsichtiger Anwendung bewiesen. Jedenfalls sind monatelange, sehr allmählich steigende, kleine Injectionsdosen nöthig, die ausser der specifischen Wirkung noch die für Infectionen günstige Hyperleukocytose hervorrufen.

A. Maksutow theilte einiges mit über die Immunisirung gegen Tuberculose mit Tuberculo-setoxin¹⁾. Er zeigte, wie klein die Veränderungen des Nährbodens sogar in Form derselben Eiweisskörper sein können, um die Toxinproduction hochgradig zu verstärken oder sie zu beseitigen. Nicht jeder Giftstoff, welcher beim Wachsen der Cultur als Zerfallsproduct der Bestandtheile des künstlichen Substrates erscheint, ist das specifische Toxin des betreffenden Bacillus. Tuberculin ist also künstliches Gift und nicht identisch mit dem Tuberkelgift, das im lebenden Körper producirt wird und man muss das factische Toxin aus

1) Centralbl. f. Bacteriol. Bd. XXI. 1897.

dem kranken Organismus selbst zu erlangen suchen. Maksutow gewann aus tuberculösen Organen von Meerschweinchen, welche an Tuberculose zu Grunde gingen, einen Stoff, der bacillenfrei war und subcutan mit minimalen Dosen im Lauf von 3—3½ Monaten Thiere immunisirte.

Ueber die Tuberculosebehandlung und anderer infectiöser Krankheiten mit Oxytoxinen berichtete J. O. Hirschfelder¹⁾.

Oxytuberculin wird wie folgt bereitet: 60 cem Tuberculin werden mit 240 cem einer 10 vol.-proc. Wasserstoffsuperoxydlösung gemischt und Wasser bis auf 936 cem zugefügt. Diese Lösung wurde in einen Krug gegossen, mit Watte verstopft, mit einer Gummikappe bedeckt und darüber eine Stoffdecke befestigt. Die Flasche wurde in einem Dampfkessel 90 Stunden lang continuirlich sterilisirt. Nach dieser Zeit war die Flüssigkeit dunkler, von saurer Reaction und trübe geworden. Sie wurde mit Natronlauge geklärt. 5 pCt. Borsäure wurde zugefügt und nach der Filtration war sie gebrauchsfertig.

Weitere Versuche lehrten, dass auf diese Weise nicht immer die ganze Tuberculinmenge oxydirt wird. Einmal fand man nach 96 Stunden Sterilisation immer noch wirksames Tuberculin vorhanden, welches fieberhafte Reactionen bei Patienten hervorrief; dies kam nicht mehr bei dem Präparat vor, nachdem mehr Wasserstoffsuperoxyd zugefügt wurde und weitere 48 Stunden sterilisirt war. Diese Beobachtung zeigte deutlich, dass es nicht die lange Erwärmung ist, welche wirkt, sondern dass die Wasserstoffsuperoxydwirkung die Hauptsache ist.

Statt Koch's Tuberculin gebraucht Hirschfelder ein solches, das aus höchstvirulenten Bacillen erzeugt wird. Das Culturmedium besteht aus Kalbsbouillon mit 4 pCt. Glycerin, 1 pCt. Witte's Pepton, 0,5 pCt.

Kochsalzlösung und 0,3 pCt. $\frac{n}{1}$ -Sodalösung. Nach vollkommenem Wachsthum der Bacillen wird eine Stunde sterilisirt und filtrirt. Das Filtrat wird mit dem achten Theil einer 10 proc. Wasserstoffsuperoxydlösung vermengt, in einem Krüge mit Watte verstopft und continuirlich sterilisirt. Alle 12 Stunden wird dieselbe Quantität Wasserstoffsuperoxydlösung zugefügt und nach vollendeten 96 Stunden findet man immer noch freies Wasserstoffsuperoxyd vorhanden.

Thierversuche ergaben, dass das Wasserstoffsuperoxyd entfernt werden muss und dass man die saure Lymphe zuerst alkalisch machen und erwärmen muss. Bei der Bereitung ist grosse Vorsicht nöthig, da leicht tödtliche Tuberculinwirkung eintritt, wenn eine wahrnehmbare Quantität der Oxydation entgeht. Bei weit vorgeschrittenen Fällen mit grossen Cavernen hat man eine Mischinfection mit verschiedenen Kokken und Bacillen, die den Gewebszerfall und das heftige Fieber hervorrufen. Bei solchen Fällen gebrauchte Hirschfelder neben dem Oxytuberculin ein Oxytoxin, welches auf ähnliche Weise aus einer Cultur des Sputums eines Falles mit hohem Fieber bereitet wurde und Oxysepsin genannt wird.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1897. Therapeutische Beilage 4.

Sputa verschiedener Schwindsuchtsfälle wurden geprüft, bis eines gefunden wurde, welches die besten Resultate gab. Die Culturflüssigkeit wurde mit der Wasserstoffsuperoxydlösung nach Analogie der Oxytuberculinmethode sterilisirt und das resultirende Oxysepsin zum hypodermatischen Gebrauch verwendet. Ganz enorme Mengen des Oxytuberculins sowie des Oxysepsins konnten ohne irgend welche Unannehmlichkeit angewendet werden. Das Aequivalent von 2,5 g Tuberculin wurde oft eingespritzt ohne eine Spur von Temperaturerhöhung und es wurden bis 60 cem Oxysepsin ohne Nachtheil vertragen. Gewöhnlich wurden täglich 20 cem Oxytuberculin und 10 cem Oxysepsin eingespritzt unter Beobachtung peinlichster Sorgfalt. Nur Serumspritzen dürfen verwendet werden. Zahlreiche Tuberculosefälle wurden geheilt.

Hirschfelder will die Theorie aufstellen, dass Antitoxin nur oxydirtes Toxin ist und dass wir es chemisch nach der beschriebenen Methode herstellen können.

Auch de Schweinitz und M. Dorset berichteten über Versuche mit einem antitoxischen Serum¹⁾.

Die Verfasser isolirten aus flüssigen Culturen von Tuberkelbacillen eine krystallinische Substanz von 161—164° C. Schmelzpunkt, leicht in Aether, Alkohol, Wasser löslich und in Nadeln und Prismen daraus erhältlich, welche nicht Biuretreaction gab.

Die Lösung der Substanz reagirt gegen Lakmus sauer, ist optisch inactiv und giebt keinen Niederschlag mit Silbernitrat, Platinchlorid und Barythydrat. Die Analyse ergab die Formel $C_7H_{10}O_4$ und den Gehalt von C = 50,88, H = 6,6 und O = 42,42 pCt. Allerdings stimmen die beigebrachten Analysenzahlen nicht mit der gegebenen Formel. Die Nährböden der Culturen, aus welchen diese Krystalle erhalten wurden, enthielten saure Phosphate, Ammonphosphat, Asparagin und Glycerin. Die Culturen wurden nach einigen Wochen gelb. Diese Substanz wurde auf den gewöhnlichen Nährgelatineböden nur in Spuren erhalten. Die Substanz wurde zuerst aus dem Nährboden extrahirt, dann mit Alkohol gefällt und wieder mit Wasser und Aether extrahirt.

Ebenfalls über ein Tuberculoasetoxin machte Dr. Landmann eine Mittheilung²⁾.

Die erste Anforderung, die Landmann an ein Bacteriengift stellt, ist naturgemäss die, dass es gesunde Thiere in relativ geringer Menge tödtlich vergiftet, und zwar muss diese Giftmenge so klein sein, dass das Thier bei der subcutanen Injection von dem Flüssigkeitsquantum mechanisch nicht beeinträchtigt wird. Für Meerschweinchen von 250 g dürfte also die höchste Grenze bei 5 cem anzunehmen sein. Dieser Anforderung muss um so mehr entsprochen werden, wenn ein Toxin zur

1) Centralbl. f. Bacteriol. Bd. XXII. 1897. Some Products of the Tuberculosis Bac. and the treatment of Experimental Tuberculosis with Antitoxic Serum by Dr. Schweinitz and M. Dorset.

2) Hygienische Rundschau 1898.

Behandlung des Menschen empfohlen wird, da andernfalls eine gleichmässige Beschaffenheit des Mittels nicht controlirt werden kann. Das ursprüngliche Koch'sche Tuberculin entspricht dieser Anforderung durchaus nicht, wie sich Landmann an zahlreichen Versuchen überzeigte, und für das neue Tuberculin T. R. ist dieser Nachweis auch nicht erbracht worden. Ferner muss eine Substanz, die den Namen Tuberculose-toxin in Anspruch nimmt, Thiere gegen eine nachfolgende Tuberkelbacilleninfection immunisiren und bei geeigneter Anwendung im Körper eines Versuchsthieres Antitoxin erzeugen, welches schützende Eigenschaften in Bezug auf den Tuberkelbacillus entfaltet, welche Forderung bei beiden Koch'schen Tuberculinen nicht erfüllt wird.

Landmann war bemüht, ein solches Präparat wie folgt herzustellen.

Der nach der Buchner'schen Methode dargestellte Presssaft hochvirulenter Tuberculoseculturen wurde mit der Culturflüssigkeit vereinigt und im Vacuum bei 37° soweit eingeeengt, dass 5 ccm des Productes ein Meerschweinchen von 250 g bei subcutaner Injection sicher tödteten. Von diesem Product kann man sicher annehmen, dass es das Tuberculose-toxin völlig unverändert enthält, und Landmann nennt dasselbe Originaltuberculosetoxin.

Die Heilung von Meerschweinchen, welche zuerst lebende Cultur und dann in steigender Dosis Toxin erhielten, gelang nicht, wohl aber beim Hammel.

Ein Hammel von 42 kg erhielt am 7. Mai 1897 lebende Cultur subcutan, am 25. Mai 1897 0.5 Originaltuberculosetoxin und hierauf in achttägigen Pausen je 1, 2, 4, 8, 16, 24, 50, 100 ccm Originaltuberculosetoxin. Die Temperatursteigerung betrug nach jeder Injection 2—3°. Das Thier nahm an Gewicht zu, wurde am 4. November 1897 getödtet und erwies sich bei genauester Besichtigung der inneren Organe als völlig gesund. Versuche zur Darstellung von Tuberculoseantitoxin an Ziegen und Hammeln ergaben ein positives Resultat. Zum Beispiel erhielt ein Hammel in achttägigen Pausen 5, 10, 20, 40, 60, 90, 100, 200 ccm Originaltoxin. Der 3 Wochen nach der letzten Injection vorgenommene Aderlass lieferte ein Serum, von dem 5 ccm genügten, um ein Meerschweinchen gegen die doppelte Menge Tuberculosetoxin zu schützen bei gleichzeitiger Einspritzung von Serum und stärker concentrirtem Gift.

Beim Menschen wendet Landmann ein Präparat an, von welchem 1 ccm ein Meerschweinchen von 250 g sicher tödtet. Dieses Toxin wurde Phthisikern bis zu 2 ccm in je einer Dosis injicirt, also ein Quantum, welches mindestens 200 mal so gross ist, als das durchschnittliche Maximum dessen, was man bei Anwendung des Koch'schen Präparates einem Patienten verabfolgen pflegte. Es dürfte nach Landmann, welcher die Versuche weiter fortsetzt, ohne Weiteres zugegeben werden, dass nur bei Anwendung so hoher Dosen eines einwandfreien Toxins die Tuberculosebehandlung des Menschen in ein neues, hoffnungsvolles Stadium getreten ist.

Am 9. internationalen Congress für Hygiene und Demographie in Madrid¹⁾ berichtete H. Behring über sein neues Tuberculingift, das ihn in Stand gesetzt hat, Säugethiere soweit zu immunisiren, dass sie ein Serum liefern, das zur Tuberculosebekämpfung brauchbar sein würde, wenn es nicht beim Menschen so stark schädige, dass seine Anwendung ausgeschlossen ist.

Die Untersuchung ergab, dass das Serum die Schädigungen bewirkt, denn auch das Serum gesunder Thiere ruft dieselben hervor. Es gelang durch Immunisation gewisser Vögel, ein geeignetes Serum zu gewinnen, welches sich nur in seiner Stärke vom Koch'schen unterscheidet. Zum Schluss betont Behring die Nothwendigkeit einer staatlichen Controle der Tuberculine.

Im Jahre 1899 publicirte E. Maragliano eine Arbeit über den wässrigen Auszug der Tuberkelbacillen und seiner Derivate²⁾.

Derselbe erhielt durch Extraction von Tuberkelbacillen mit 90 bis 96 grädigem Wasser eine Lösung, die er wässriges Tuberculin nennt und die auf Meerschweinchen sehr giftig wirkt. Verdunstet man die wässrige Lösung im Vacuum, so ist dann nur ein Theil des Rückstandes wasserlöslich; nur die Lösung ist giftig, das unlösliche ungiftig. Behandelt man die wässrige Lösung des Tuberculins mit dem 1½ fachen Volum absoluten Alkohols, decantirt vom Niederschlag ab, giesst zu demselben ein gleiches Volum 60 proc. Alkohol, wiederholt die Operation so lange, bis die überstehende Flüssigkeit klar bleibt, filtrirt und trocknet den Niederschlag im Vacuum, so erhält man eine stark giftige Substanz. Bei Behandlung des Rückstandes vom wässrigen Tuberculin mit 1 proc. Schwefelsäure gewinnt man nadelförmige Krystalle, die wasserlöslich und giftig sind. Bei geeignetem Extrahiren des Rückstandes mit Alkohol soll man aus jenem ein vollkommen wasserlösliches Product mit einer Toxicität 1 : 20000 erhalten.

Die Vortheile, welche nach Maragliano sein Tuberculin gegenüber dem Koch'schen besitzt, sind folgende:

1. Der Wasser-Auszug enthält bedeutend mehr toxische Substanzen, als der Glycerinextract. Genau ausgeführte Bestimmungen beweisen, dass es mit Wasser eine 6 mal grössere Menge Toxin zu extrahiren gelingt, als mit Glycerin.

2. Glycerin als solches ruft bei den Thieren eine Reihe schädlicher Erscheinungen hervor.

Das wässrige Tuberculin hat aber den Nachtheil, dass es in 8 bis 10 Tagen seine Toxicität verliert. Dieser Nachtheil ist aber durch Zusatz von 5 pCt. Glycerin leicht zu beseitigen, das in dieser geringen Menge noch keine schädliche Wirkung ausübt.

Ebenso lieferte Dr. Viquerat einen Beitrag zur Tuberculinfrage³⁾.

1) Referat Berliner klin. Wochenschr. No. 17. 1898. S. 387.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1899. No. 36.

3) Centralbl. f. Bacteriol. Bd. XXVI. 1899.

Nach Koch besteht der Tuberkelbacillus aus 3 Substanzen: dem Tuberculin und zwei ungesättigten Fettsäuren; eine dieser Fettsäuren ist alkohol-löslich, die andere nicht. Viquerat schabte eine Tuberkelcultur ab, zerrieb sie in siedendem Alkohol und filtrirte die so gewonnene Fettsäure, die sich als Palmitinsäure erwies. Der Filterrückstand ist in Aether und Salpetersäure absolut unlöslich, hingegen löslich in mit Schwefelsäure angesäuertem Aether, sowie in Ammoniak und in concentrirter Milchsäure, und er erwies sich als Bernsteinsäure. Die Tuberkelbacillenculturen auf Asparaginglycerin zeigten keine Spur von eiweiss-haltigen Substanzen; die ausgewaschenen Bacillen lösen sich in gesäuertem Aether vollständig, und nach der Aetherabdunstung ist keine eiweiss-haltige Substanz mehr erkennbar.

Der Tuberkelbacillus besteht nach Viquerat aus einer Hülle von palmitinsaurem Salz, die ihn wasserunlöslich macht, sein Inneres enthält das specifisch färbbare, wasserlösliche, bernsteinsaure Salz. Hat man, wie im Sputum, ein Kalksalz, so ist es nur wenig und langsam wasser-löslich.

Tuberculin ist also nach Viquerat kein Proteïn, sondern ein chemisch definirbarer Körper, was er, wie folgt, beweist:

Tuberculin T.O. oder T.R. auf 150 und 200° erhitzt, erleidet selbst verkohlt und in Wasser und Glycerin gelöst, keine Veränderung seiner Wirksamkeit. Erst bei 235° verflüchtigt es in schweren Dämpfen, die sich leicht sublimiren (Bernsteinanhydrid), was kein bekanntes Proteïd thut. Am besten werden 5—6 g Tuberculin T.R. genommen, da T.O. zu wenig Tuberculin enthält. Tuberculin reagirt mit Chlorbaryum und Eisenchlorid wie die bernsteinsauren Salze, mit Salpetersäure verdampft giebt es mit Alkohol bernsteinsaure Krystalle. Tuberkelbacillen auf 180° erhitzt, schmelzen und geben fuchsinrothe Bernsteinsäurehäufchen, die sich rasch in gesäuertem Aether auflösen.

Der Tuberkel-, besser Bernsteinsäurebacillus bildet kein Toxin und wirkt vielmehr als Erreger einer Diathese.

Das Tuberculin, Glycerinextract T.O. oder T.R. ist also nach Viquerat nur eine wässrige Lösung von alkalisch-bernsteinsaurem Salz in Glycerin. Diese Auffassung ist zwar recht originell, die Tuberkelbacillen als bernstein- resp. palmitinsaure Salze zu betrachten, dürfte aber doch mit den Thatsachen einigermaßen in Widerspruch stehen.

Landmann liess im Jahre 1900 neuerdings eine Mittheilung über seine Methode der Tuberculosectoxinbehandlung erscheinen¹⁾.

Landmann stellt an ein zur Immunisirung des Menschen gegen Tuberculose geeignetes Tuberculosectoxin folgende Forderungen:

1. Vollkommen echte und sterile Lösung, welche vom subcutanen Bindegewebe leicht resorbirt wird.
2. Es muss gesunde Meerschweinchen in relativ geringen Mengen tödten.

¹⁾ Centraltl. f. Bacteriol. Bd. XXVII. I. 1900.

3. Es muss alle specifisch wirksamen Stoffe der Tuberkelculturen in möglichst unveränderter Form enthalten und darf bei der Darstellung keiner der bekannten specifischen Stoffe vernichtet werden. (Bei der Tuberculinherstellung werde ein Theil der in die Bouillon übergegangenen Stoffe durch längeres Erhitzen auf 100° C. unwirksam gemacht und ein grosser Theil der Giftstoffe in den Bacterienleibern werde nicht verworthen. T.R. enthalte von den in die Bouillon übergegangenen Giftstoffen nichts, aus der Bacterienzelle nur einen willkürlich herausgegriffenen Theil, Buchner's Plasmin nur einen kleinen Theil der Gifte der Bacterienzellen, und Behring's Gift nicht das Bouillongift, und das Zellgift durch Erhitzen auf 150° in stark verändertem Zustand.)

4. Es muss durch subcutane Injection Thiere gegen den Tuberkelbacillus immunisiren.

5. Ein Präparat, welches den schon tuberculös erkrankten Menschen immunisiren soll, muss im gesunden Thierkörper nachweisbare Antitoxinmengen erzeugen.

Landmann theilte 1898 mit, er habe ein einwandfreies Tuberculose-toxin, das er als Tuberculol bezeichnet, auf folgende Weise gewonnen:

Bouillonculturen von Tuberkelbacillen, welche durch länger fortgesetzte Thierpassagen einen hohen Virulenzgrad erlangt haben, werden durch Fliesspapier filtrirt und die Bacterien, nachdem sie event. entfettet und zerkleinert sind, zunächst längere Zeit bis 40° C. mit physiologischer Kochsalzlösung, destillirtem Wasser und Glycerin extrahirt, dann wird dekantirt und der Bodensatz mit einem neuen Aufguss der Extractionsflüssigkeit bei 50° C. behandelt; so fährt man fort bis zu 100° C., vereinigt die bei den verschiedenen Temperaturen gewonnenen Extracte und dampft dieselben bei 33° C. im Vacuum ein. Der Vortheil dieser fractionirten Extraction bei schrittweise steigender Temperatur beruht darin, dass man alle in den Bacterienzellen enthaltenen Giftstoffe ohne wesentlichen Verlust erhält, während der schliessliche Rest, in Wasser aufgeschwemmt, auch in grosser Menge Thieren subcutan injicirt, diese nicht tödtet. Von dem gewonnenen Präparate tödten meist schon 0,1 cem ein Meerschweinchen von 250 g; vereinigt man dasselbe mit der bei 37° C. ad maximum concentrirten und durch Filtration gereinigten Bouillon, so erhält man eine Flüssigkeit, von welcher weniger als 1 cem ein Meerschweinchen tödtet; dieselbe wird durch Sterilisation mehrmals durch Thonzellen filtrirt und zur Conservirung mit 0,5 pCt. Phenol versetzt, darauf mit 0,5 pCt. Phenollösung soweit verdünnt, dass gerade 1 cem die tödtliche Dosis für ein gesundes Meerschweinchen von 250 g enthält.

Das Tuberculol bildet eine klare, dünnflüssige Lösung; da es aber bei längerer Aufbewahrung an Wirksamkeit verliert, so stellte es Landmann auch in trockener Form als glänzende, braune, leicht lösliche Blättchen her.

Seit Mai 1898 behandelt Landmann Patienten mit Tuberculol, die er möglichst lange auf der Höhe der Immunität erhalten will, bis die im Körper vorhandenen Bacterien abgestorben sind; dazu sind mindestens

6—12 Monate erforderlich. Die höchste bis jetzt gegebene Einzelgabe beträgt 5 cem Tuberculol = $\frac{1}{4}$ Liter T.R. = das 125 fache der Kochschen Maximaldosis. Die Immunisirung gelingt um so leichter, je weniger ausgesprochen die Krankheit ist. Bei bereits offener Tuberculose erlebt man, wenn man nach den Vorschriften Landmann's vorgeht, nur sehr selten fieberhafte Reactionen.

1901 veröffentlichten L. Frenkel und O. Bronstein experimentelle Beiträge zur Frage über tuberculöse Toxine und Antitoxine¹⁾.

In diesem Aufsätze prüften die Verfasser die von Prof. Maragliano (Genua) 1885 publicirten Untersuchungen nach und erweiterten dieselben.

In erster Linie handelte es sich bei Maragliano um Abscheidung der Toxalbumine von den Toxoproteinen. Erstere sind giftige Eiweiss-substanzen, welche durch die Tuberkelbacillen in das sie umgebende Medium ausgeschieden und bei Temperaturen über 55—60° C. zerstört werden. Letztere sind fest an die Bacterienleiber gebunden und behalten ihre giftige Wirkung auch bei Siedetemperaturen. Maragliano's Hauptziel war diese Toxine zur Immunisirung von Pferden zu benützen und auf diesem Wege specifische Antitoxine herzustellen. Nach Maragliano ist die Aufgabe der Therapie in erster Linie das specifische Toxin, welches ununterbrochen durch die Tuberkelbacillen in den tuberculösen Herden producirt wird, zu neutralisiren.

Bei den Untersuchungen der Verfasser wurden folgende Aufgaben gestellt:

1. Die von Maragliano angegebenen toxischen Substanzen nach seinen Methoden darzustellen.

2. Aufzuklären, inwiefern das von Maragliano dargestellte Heilserum specifisch ist und ob dasselbe die giftige Wirkung der gewonnenen Toxine auf den thierischen Organismus zu neutralisiren vermag.

Nach 4—6 wöchigem Wachstum auf Bouillon mit 5 pCt. Glycerin, ohne Kochsalz mit Pepton Merek (von neutraler Reaction) bei 37.8° ist die Tuberkelbacillencultur zur Gewinnung verschiedener toxischer Substanzen vollkommen geeignet.

Zuerst wird die Cultur steril durch ein Doppelfilter aus Chardinpapier filtrirt, das Filtrat durch ein Chamberlandfilter durchgelassen und das Toxin steril aufbewahrt.

Bei subcutaner Injection in Dosen von 1.5—2.0 pCt. des Körpergewichtes tötet dieses Toxin die Thiere innerhalb der ersten 5 Tage unter typischen Collapssymptomen.

Bei kleinen Dosen tritt Temperaturerniedrigung und Schweiss auf. Das tuberculöse Toxalbumin ist ziemlich labil, seine Toxicität verringert sich sehr schnell, besonders bei Lichteinwirkung. Dies veranlasste die Verfasser, das sogenannte Toxina praecipitata, d. h. das gefällte Toxin, herzustellen. Zu diesem Zwecke wird das Filtrat der Cultur mit einer kleinen Menge absoluten Alkohols versetzt und in einem dunklen, kühlen

¹⁾ Beibl. des Wochenschr. Nr. 33, 1901.

Raum 24 Stunden stehen gelassen. Der gelb gewordene Alkohol wird alsdann abgegossen und statt dessen eine gleiche Menge 60 pCt. Alkohol eingebracht. Nach 24 Stunden wird wieder decantirt. Das Decantiren wird solange fortgesetzt, bis der Alkohol vollkommen farblos bleibt. Das Sediment wird nachher mit absolutem Alkohol gewaschen und im Thermostat getrocknet. Das auf diese Weise gewonnene gelbgraue Pulver stellt die Tossina praecipitata, gefälltes Toxin, dar. Nur 40 pCt. der Toxine lösen sich im Wasser auf, die übrigen 60 pCt. bleiben suspendirt. Der suspendirte Theil ist ungiftig. Das wichtigste Toxintuberculin wird aus den Bacterienleibern, welche nach dem Abfiltriren des Toxalbumins auf dem Filter zurückgeblieben sind, gewonnen. Die auf dem Filter gesammelte Masse wird getrocknet, im Mörser gepulvert und in einer doppelten Menge (im Verhältniss zu der für die Cultur verbrauchten Bouillonmenge) Wasser suspendirt. Die so erhaltene Aufschwemmung wird in Porzellanschalen vertheilt und auf einem gewöhnlichen Wasserbade oder in speciell zu diesem Zwecke geeigneten Evaporatoren erhitzt. Das Erhitzen wird drei Tage je 10 Stunden fortgesetzt, wobei das abgedampfte Wasser immer bis zum ursprünglichen Volumen nachgefüllt wird. Auf diese Weise werden sämtliche giftige Substanzen aus den Bacterienleibern extrahirt. Die Flüssigkeit wird zuletzt bis auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingeeengt, filtrirt und das Filtrat aseptisch in sterile Gefässe vertheilt.

Das auf diese Weise gewonnene, wässrige Tuberculin (Tubercolina aquosa s. proteina aquosa) tödtet ein gesundes Meerschweinchen in 4 bis 5 Tagen bei Einverleibung einer Dose von 1 pCt. seines Körpergewichtes.

Die Vorthelle, welche nach Maragliano sein Tuberculin gegenüber dem Koch'schen besitzt, sind folgende:

1. Der Wasserauszug enthält bedeutend mehr toxische Substanzen als der Glycerinextract. Genaue Bestimmungen beweisen, dass man mit Wasser eine sechsmal grössere Menge Toxin extrahiren kann als mit Glycerin.

2. Glycerin als solches ruft bei Thieren eine ganze Reihe schädlicher Erscheinungen hervor, welche bei Anwendung von Tubercolina aquosa nicht beobachtet werden.

Den Beweis für die schädliche Glycerinwirkung bringt folgende Thatsache: Eine Tuberculindose von 0,5 pCt. des Körpergewichtes ist nicht im Stande, ein gesundes Meerschweinchen zu tödten. Giebt man aber zur gleichen Dose eine gleiche Menge Glycerin dazu, so gehen die Thiere zu Grunde.

Das wässrige Tuberculin hat aber den Nachtheil, dass es in 8 bis 10 Tagen seine Toxicität verliert. Dies kann man beseitigen, wenn man nur 5 pCt. Glycerin zufügt.

Die Giftwirkung eines solchen Tuberculins kann man steigern durch einfaches Eindampfen bis auf $\frac{1}{10}$ des ursprünglichen Volumens. Besser ist das der Bereitung der Tossina praecipitata analoge Verfahren der Al-

koholausfällung. Die Verfasser stimmen mit den Resultaten von Maragliano ganz überein. Die meisten Thiere gingen am 3.—4. Tage nach der Einspritzung zu Grunde. Nur 2 lebten länger, weil sie kleinere Toxindosen bekamen.

Maragliano stellte noch andere aus den Bakterienleibern gewonnene Toxine (*Bacilli digrassati*, trockenes, krystallinisches Tuberculin u. s. w.) her, die aber nur mehr theoretisches Interesse besitzen.

Die Bakterienmasse, welche auf dem Filter nach der Toxinausscheidung nachbleibt, wird mit einer 2 proc. Natronbicarbonatlösung solange ausgewaschen, bis die Flüssigkeit ungefärbt abläuft. Alsdann wird das Bicarbonat mit destillirtem Wasser entfernt. Die Bakterienmasse wird auf einem Uhrglas gesammelt, bei 37° getrocknet, im Mörtel zerrieben und durchgeseiht. Das auf diese Weise gewonnene Pulver lässt sich gut aufbewahren und seine toxische Wirkung ist so stark, dass es bei Einspritzung einer Dose von 0,03—0,05 pCt. des Körpergewichtes in die Bauchhöhle ein Meerschweinchen in 5 Tagen tötet.

Die Wirkung der Bicarbonatlösung beschränkt sich wahrscheinlich nur auf Entfernung der Schleim- resp. mucinähnlichen Substanzen, welche die einzelnen Bakterien in Haufen zusammenkleben. Hiernach wird nur eine bessere Isolirung der Bakterienleiber und bei nachfolgender Zerreibung eine vollkommenerer Bakterienzerreibung erreicht.

Die toxische Wirkung der entfetteten Bakterien ist mit der Wirkung der Proteina praecipitata (aus dem wässrigen Tuberculin) identisch. Bei den Versuchen der Verfasser gingen die Meerschweinchen nach 1—3 Tagen zu Grunde.

Vorbereitung und Eigenschaften des antituberculösen Serums nach Maragliano.

Zur Immunisirung werden Pferde benutzt, welchen man ein Gemisch von 1 Theil tuberculösen Toxalbumins und 3 Theile wässrigen Tuberculins in steigenden Dosen von 5,0—50,0 subcutan injicirt. Es darf dabei keine locale oder febrile Reaction eintreten. Die Immunisation dauert 4—6 Monate. Man entnimmt nach vollendeter Immunisation ca. 3 Liter (nicht mehr) Blut und bestimmt die antitoxische Wirkung des aus dem Blute gewonnenen Serums. Letzteres ist gegen sämtliche aus der Cultur gewonnenen toxischen Substanzen activ.

Die Prüfung der antitoxischen Wirkung des Serums wird in 3 Controlversuchen ausgeführt:

1. Mit einem gesunden Meerschweinchen; 1 cmm Serum muss 1 g Meerschweinchen vor einer tödtlichen Dosis wässrigen Tuberculins schützen. Dementsprechend muss 1 g Serum 1000 toxische Einheiten enthalten.

2. Der zweite Versuch wird mit einem tuberculösen Meerschweinchen ausgeführt. Das Serum muss die für tuberculöse Meerschweinchen minimale tödtliche Dosis Tuberculin neutralisiren. Im zweiten Stadium des tuberculösen Processes ist nämlich die letale Dosis 10 mal geringer als für gesunde Thiere. Injicirt man aber diese Dosis zusammen mit einer

3—4 fachen Serummengende, so überleben die Thiere bis zum Ende des tuberculösen Processes und gehen gleichzeitig mit den Controlthieren zu Grunde.

3. Die dritte Controlprobe wird mit einem tuberculösen Menschen ausgeführt. Die antitoxische Wirkung des Serums bei tuberculösen Menschen äussert sich dadurch, dass dasselbe das Auftreten der specifischen Tuberculinreaction (Temperatursteigerung) verhindert. Wenn man 48 Stunden nach der Temperatursteigerung, welche durch Tuberculininjection hervorgerufen war, demselben Kranken dieselbe Dosis Tuberculin zusammen mit 1 cem antituberculösen Serum injicirt — tritt die Reaction nicht mehr auf. Die Kranken, welche systematisch mit dem Maragliano'schen Serum behandelt worden sind, verlieren gänzlich die Fähigkeit auf Tuberculininjectionen und zwar in 10 fachen Dosen zu reagiren.

Nach den Untersuchungen von Frenkel und Bronstein besitzt das antituberculöse Serum ausser antitoxischen auch bactericide Eigenschaften; die Tuberkelbacillen wachsen nicht und gehen zu Grunde im flüssigen Serum. Eine Aufschwemmung von Tuberkelbacillen in Maragliano'schem Serum wurde in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens injicirt. Die später mit der Spritze entnommene Flüssigkeit gab beim Aussäen mit Agar kein Wachsthum. Das Serum agglutinirt nach den Versuchen von Bendix und der Verfasser die Arloing'sche homogene Cultur. Das antituberculöse Serum ist für den thierischen und menschlichen Organismus vollkommen unschädlich. Die Versuche der Verfasser zur Prüfung der antitoxischen Wirkung des Serums ergaben folgende Resultate:

1. Fünf Meerschweinchen, welche ein Gemisch von dem ausgefallten Toxin (Tossina praecipitata) und Serum (2 pCt. des Körpergewichtes) bekamen, sind alle am Leben geblieben, die Controlthiere nicht.

2. Vier Meerschweinchen, welche die Proteina praecipitata (aus wässrigem Tuberculin ausgefällt) mit Serum bekamen, blieben auch alle am Leben.

3. Das gleiche Resultat zeigte sich bei 30 Meerschweinchen, welche das wässrige Tuberculin (0,1 pCt. des Körpergewichtes) bekamen. Alle Controlthiere gingen auch hier zu Grunde.

Obwohl schon eine Reihe von Autoren Tuberkelknötchen ohne Nekrose durch intravenöse Injection todter Bacillen erzeugen konnten, so schien es doch möglich, aus Tuberkelbacillen oder den Tuberkelculturen eine Substanz zu isoliren, welche die Coagulationsnekrosen der Gewebe hervorbringt, die, wie es scheint, zum Fortschreiten des Processes nöthig sind. Dieses Problem wurde von E. A. Schweinitz und Marion Dorset über zwei Jahre hindurch verfolgt¹⁾. Sie konnten,

1) Some Products of the Tuberculosis Bacillus and the treatment of experimental tuberculosis with Antitoxic serum. By E. A. Schweinitz and Marion Dorset. Centralbl. f. Bacteriol. Bd. XXII. No. 8 u. 9.

wie bereits berichtet wurde, eine Substanz isoliren, die sie für Teraconsäure ansehen.

Der Nährboden, von welchem diese Krystalle stammten, enthielt saures Kaliumphosphat, Ammonphosphat, Asparagin und Glycerin, welcher benützte Nährboden schon von de Schweinitz in New York med. Journ. 1893 beschrieben wurde. Nachdem die Bacillen einige Wochen auf diesem Nährboden gewachsen waren, bekam er eine blassgelbe Farbe, was bei einem unter denselben Bedingungen gehaltenen ungeimpften Nährboden nicht beobachtet werden konnte.

Versuche, dieselben Krystalle aus dem gewöhnlichen Bouillon-nährboden zu erhalten, führten zu sehr kleinen Kryställchen, deren Reinigung aber nicht gelang. Die Verfasser kamen zum Schluss, dass die Peptongegenwart und die Anwesenheit von Stickstoffbasen in der Fleischbrühe mit den Krystallen vielleicht Mischungen ergeben, aus denen die freie Säure selbst durch Zugabe von Mineralsäure nicht ausgeschieden werden konnte. Schliesslich wurde auch eine kleine Menge dieser krystallinischen Substanz einem Glycerin-Pepton-Fleischbrühen-nährboden zugesetzt, aber es war unmöglich sie mit der gebräuchlichen Methode zuerst Extraction, dann wiederholte Fällung mit Alkohol und endlich Extraction mit Wasser und Aether wiederzufinden. Die leichte Wasser- und Aetherlöslichkeit dieser Substanz verursacht wahrscheinlich die Schwierigkeiten ihrer Reingewinnung.

Der ungeimpfte Nährboden ergab keine Krystalle.

Es folgen eine grosse Zahl von Thierversuchen im Original betreffend die Injection einer wässrigen Krystalllösung in verschiedene gesunde und tuberculöse Thiere.

Die Temperaturherabsetzungen durchwegs in Graden Fahrenheit angegeben. Mit reinem destillirtem Wasser wurden Parallel-Versuche gemacht.

Es wurden keine Versuche gemacht, die Substanz nach der Injection aus den Geweben wieder zu gewinnen, da die Autoren fanden, dass diese Säure sofort mit den Basen und Eiweisskörpern Verbindungen eingeht, ebenso auch mit den Blutbestandtheilen. Die Krystalle wurden bei andern Versuchen möglichst direct mit dem Gewebe in Berührung gebracht und die Temperaturherabsetzung, der pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Sectionsbefund genau untersucht.

Nach den Versuchsergebnissen scheint den Verfassern diese Substanz die Coagulationsnekrosen zu erzeugen.

Die chemisch reine Teraconsäure zeigte sehr ähnliche Eigenschaften und Wirkungen, wie die Krystalle, obwohl die Identität beider nicht festgestellt wurde.

Da diese krystallisirte Substanz eine temperaturherabsetzende Wirkung auf gesunde und kranke Thiere äusserte, so versuchten die Autoren die fieberproducirende Substanz des Tuberkelbacillus zu isoliren. Die Bacillen wurden sorgfältig ohne Hitzeanwendung filtrirt, mit kaltem Wasser gewaschen und dann mit heissem Wasser extrahirt.

Dieser heisse Wasserextract enthielt einen Eiweisskörper, welcher Thieren injicirt Tuberculinreaction ergab.

Die von de Schweinitz 1894 begonnenen Versuche durch Injection von abgeschwächten Culturen eine Immunität gegen die Tuberculose zu schaffen, wurden fortgesetzt und gaben nicht ungünstige Resultate. Es wurden zahlreiche Thierversuche gemacht und endlich Pferde nach und nach in steigender Dosis mit abgeschwächten Culturen behandelt und mit dem Serum Thierversuche angestellt.

Sie versuchten aus diesem Serum antitoxische Substanzen durch die etwas modificirte Brieger-Boer'sche Methode der Diphtherieantitoxingewinnung zu isoliren.

Die Autoren konnten ein graues Pulver herstellen, welches die Biuretreaction gab und im Wasser schwer löslich war.

Mit diesem Pulver wurden auch Thierversuche gemacht, welche zeigten, dass dasselbe die gleiche Wirkung hat, wie das Serum.

Maragliano beschreibt in *Revue de la Tuberculose*, Juillet 1896, eine Methode, um antitoxisches Serum zu erzeugen und fand, dass eine Substanz in den kalt filtrirten Flüssigkeiten der Tuberculoseculturen vorhanden ist, welche temperaturerniedrigend wirkt, und eine andere noch da ist, welche temperatursteigernd wirkt. Wahrscheinlich hatte Maragliano dieselbe, von ihm nicht isolirte Substanz in der Lösung, welche die Autoren als krystallisirte Säure zu Beginn der Abhandlung beschrieben.

Ohne auf die Arbeiten von Babes¹⁾, Maragliano und Behring näher einzugehen, glauben die Autoren aus ihren Versuchen schliessen zu dürfen, dass die Injection gesunder Thiere mit Tuberculin wohl ein antitoxische Substanzen enthaltendes Serum erzeugt, dass dasselbe aber zu schwach ist, und dass der einzig richtige Weg der ist, lebende Culturen zu injiciren.

Die Autoren glauben, dass das Pferdeserum am geeignetsten ist, da sie nie fanden, dass dasselbe toxische Wirkungen verursacht, wie sie es mit einem Hundeserum erlebten.

Uebersicht.

Wenn man die lange Reihe der Arbeiten über die Tuberkelbacillen und die aus ihnen erhaltenen Substanzen betrachtet, so fällt es zunächst auf, dass fast nirgends zwischen den Bearbeitern eine Uebereinstimmung herrscht. Der Grund hierfür ist jedenfalls unter Anderem darin zu suchen, dass im Anfange der Untersuchungen noch nicht bekannt war, dass der chemische Charakter der Culturen stark von der Natur des Nährbodens beeinflusst wird. Infolgedessen ist man nicht in der Lage, zu constatiren, ob die Untersuchungen, von denen ein Theil an infectirten

1) *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. XXIII. Heft 2. 1896.

Organen, der andere Theil mit Culturen auf den verschiedensten Nährböden ausgeführt wurde, wirklich oder nur scheinbar in Widerspruch stehen.

Betreffs der chemischen Beschaffenheit der Bacillen stimmen die Angaben in halbwegs befriedigender Weise nur bezüglich der Fettstoffe überein, obschon im Detail auch hier Differenzen obwalten. In der Frage, ob die Hülle Cellulose ist, stehen sich verschiedene Behauptungen gegenüber, und auch über die Form, in der der Phosphor enthalten ist, fehlt noch volle Gewissheit. Ein Gehalt von Alkaloiden wird zwar mehrfach behauptet, jedoch ist ein exacter Beweis noch ausstehend.

Bezüglich der Eiweissstoffe, die in den Tuberkelbacillen enthalten sind, lässt sich behaupten, dass Albumosen, Albuminate und vermuthlich etwas Pepton sich vorfinden. Toxalbumine dürften in Anbetracht der Beständigkeit der Wirkung auch nach dem Erwärmen nicht vorhanden sein. Aus den Versuchen, Derivate und Spaltungsproducte der Eiweisskörper darzustellen, lässt sich derzeit noch kein abschliessendes Resultat entnehmen.

Die wichtigste Frage, um deretwillen wohl die meisten einschlägigen Arbeiten unternommen werden, die Wirkungsweise der Bacillen, ist noch keineswegs klargelegt. Ob die Stoffwechselproducte der Bacillen oder diese selbst die pathologischen Veränderungen bewirken und welches die schädlichen Substanzen sind, hierfür sind zwar Anzeichen, aber keine vollgültigen Beweise erbracht worden. Besonders der Umstand, dass erst nachträglich constatirt wurde, dass ein grosser Theil der Erscheinungen, die man als specifische Wirkung des Tuberculins aufgefasst hatte, allen Albumosen resp. Peptonen gemeinsam sind, lässt erkennen, wie schwer auf diesem so complicirten Gebiete die richtige Deutung der Beobachtungen ist.

Was schliesslich die Beschaffenheit der aus den Tuberkelbacillen auf verschiedenen Wegen erhaltenen Flüssigkeiten betrifft, so muss vor Allem hervorgehoben werden, dass die Uebertragung der Thierversuche auf den Menschen nach allen diesbezüglichen Versuchen nicht immer einwandfrei ist und nachdem bis jetzt hauptsächlich Thierversuche vorliegen, so kann keineswegs behauptet werden, welches von den Tuberculinen das wirksamste ist, resp. ob überhaupt ein sicheres Mittel gegen den Tuberkelbacillus besteht. Auch hier muss erst die Zukunft lehren, wie sich durch neue Beobachtungen die bisherigen Versuche gruppiren lassen. Es ist zu erwarten, dass die nächste Zeit über diese sowie bearbeitete Frage mehr Klarheit bringt, denn inzwischen hat sowohl die theoretische Chemie, als auch die physiologische Chemie bedeutend methodische Fortschritte gemacht. Es ist anzunehmen, dass die Vervollkommnung der Kenntnisse über Katalysatoren, Fermente, Toxine einerseits, die bessere Kenntniss der Eiweisskörper und ihrer Abbauprodukte andererseits, und schliesslich die Fortschritte in der Biologie, eine schärfere Kennzeichnung der Wirkung der Tuberkelbacillen ermöglichen werde

III. CAPITEL.

Organchemie.

Von

A. Ott.

Chemische Analysen ganzer Organe sind in früherer Zeit häufiger ausgeführt worden als neuerdings; dieselben entsprechen jedoch durchweg nicht den heutigen Ansprüchen an Exactheit, weshalb sie hier füglich unberücksichtigt bleiben können; wer sich dafür interessirt, der sei auf die älteren Lehrbücher der physiologischen Chemie, speciell auf das von Gorup-Besanez verwiesen.

Die ersten heute noch verwertbaren Untersuchungen stammen von C. W. Schmidt¹⁾ und sind von Kussmaul²⁾ einem grösseren Leserkreis zugänglich gemacht worden. Sie beziehen sich auf die Aschenbestandtheile von Lungen und Bronchialdrüsen; die angewandte Untersuchungsmethode lässt jedoch, wie Kussmaul selbst zugiebt, bezüglich des Chlors und der Alkalien an Genauigkeit etwas zu wünschen übrig, während die Bestimmung der übrigen Aschenbestandtheile eine exacte ist. Umstehend sind die Resultate in Tabellenform wiedergegeben und zum Vergleich die Analysen zweier normaler Menschenlungen, von denen die eine allerdings stark anämisch war, und einer Hundelunge daneben gestellt. Die Zahlen bedeuten Prozentgehalt der Gesamtasche an einzelnen Bestandtheilen.

Die Bronchialdrüsen des Falles von acuter Miliartuberculose enthielten 1.5 pCt. Asche mit 3,06 pCt. Sand, im Uebrigen Chlormetalle, viel phosphorsaure Salze, Eisen, aber keinen Kalk.

Die Untersuchungen waren ursprünglich zu dem Zweck angestellt zu erfahren, ob Sandstaub tiefer in die Lungen, eventuell bis in die Bronchialdrüsen eindringen könne; und in der That musste diese Frage

1) Ueber unorganische Bestandtheile des Lungengewebes und der Bronchialdrüsen. Inaug.-Dissert. Freiburg 1865.

2) Archiv f. klin. Med. Bd. 2. 1867.

mehrt erscheint, Sand findet sich im Sputum nur sehr wenig im Vergleich zum Gehalt der Lunge daran.

Riegel¹⁾ fand in den tuberculösen Lungen zweier Steinhauer 3,94 und 5,20 pCt. Asche; der Procentgehalt der letzteren an Kieselsäure war 41,38 bzw. 37,47, so ziemlich die gleichen Befunde wurden in zwei nichttuberculösen Steinhauerlungen erhoben.

Den Gehalt von tuberculösen Drüsen des Rindes und von Perlknöten an SiO_2 und zwar der beim Aufbau des Gewebes betheiligten, nicht der als Sand von aussen hineingekommenen Kieselsäure habe ich²⁾ auf Veranlassung von Professor Kobert in Rostock in einigen Fällen bestimmt:

| | Fettfreie Trocken- substanz enthält Asche pCt. | Asche enthält $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ pCt. | Kalkfreie Asche enthält SiO_2 pCt. |
|-------------------------|--|---|--|
| Tuberculöse Drüse . . . | 21,04 | 83,56 | 0,148 |
| Tuberculöse Drüse . . . | 12,87 | 66,47 | 0,174 |
| Perlknöten | 17,84 | 78,87 | 0,098 |
| Perlknöten | 57,18 | 95,28 | 0,152 |

Wie aus der Zusammenstellung erkenntlich, ist derselbe etwa dem der menschlichen Haut³⁾ entsprechend. Hervorgehoben sei, dass sich die Berechnung, da die untersuchten Organe hochgradig verkalkt waren, auf kalkfreie Asche bezieht, indem in der Asche der Gehalt an Kalk bestimmt und dieser als $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ von der Gesamtasche abgezogen wurde.

Gleichfalls Aschenanalysen, ausserdem noch Bestimmungen des Wassers, der festen Stoffe, der in Wasser und verdünnter Salzsäure löslichen Eiweisses des Fettes und des Eisens von Organen eines an schwerer Phthise verstorbenen Mannes theilt Graanboom⁴⁾ mit. In der Tabelle sind für jedes Organ gleich die Durchschnittsnormalzahlen zum Vergleich daneben gesetzt; tuberculöse Veränderungen waren nur in der Lunge vorhanden:

1) Zur Chalicosis pulmonum. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 15. 1874.

2) Noch nicht veröffentlicht.

3) Schulz, Ueber den Kieselsäuregehalt menschlicher und thierischer Gewebe. Pflüger's Arch. Bd. 84. 1901.

4) Zur quantitativen chemischen Zusammensetzung einiger menschlicher Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Archiv f. experim. Pathologie. Bd. 15. 1881.

| 1000 Gramm Organ enthalten | Lunge | | Leber | | Niere | | Milz | |
|----------------------------------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|
| | normal | pathol. | normal | pathol. | normal | pathol. | normal | pathol. |
| Wasser | 791 | 838 | 761,7 | 778 | 834 | 834 | 776 | 770 |
| Feste Stoffe . . . | 209 | 162 | 238,3 | 222 | 166 | 166 | 234 | 230 |
| Lothiges Eiweiss | — | 54,4 | 24 | 15,26 | — | 16,25 | — | 30,63 |
| Fett | — | 13,8 | 25 | 26,67 | — | 24 | — | 15,7 |
| Asche | 11,6 | 7,41 | 13,8 | 8,984 | 8 | 7,171 | 15 | 14,45 |
| Eisen | 2,11 | 0,037 | 0,303 | 0,253 | — | 0,078 | 0,536 | 0,291 |

Irgendwelche Schlüsse aus diesen Zahlen zu ziehen, vermeidet Verf. mit Recht, da nur ein Fall von Phthise analysirt worden ist.

Pathologische Eisenablagerungen in Leber, Milz, Knochenmark u. dgl., Siderosis nach Quincke, finden sich bekanntlich in mehr oder minder ausgesprochenem Maasse bei allen mit reichlichem Untergang von rothen Blutkörperchen verbundenen Krankheiten; man wird sie deshalb auch bei Phthise nicht vermissen, bei der sie in der That von Quincke¹⁾ und Peters²⁾ festgestellt wurde. Merkwürdiger Weise war ihr Verhalten bei den zahlreichen Untersuchungen Peters' ausserst wechselnd; bald fand sie sich in keinem der untersuchten Organe, bald nur in der Milz und im Knochenmark, bald ausserdem auch noch in der Leber. Wahrscheinlich hängt das mit der Dauer der Krankheit zusammen, derart, dass, wenn wir einen Patienten in einem verhältnissmässig frühen Stadium zur Section bekommen, wir stärkere Siderosis, zumal solche der Leber finden, wenn dagegen die Krankheit länger gedauert hat, wir nur geringe oder gar keine Siderosis nachzuweisen im Stande sind, da das vorher abgelagerte Eisen inzwischen wieder resorbirt und ausgeschieden ist. Die Entstehung der Siderose bei Lungentuberculose muss man sich so denken, dass sowohl erhöhter Zerfall rother Blutkörperchen als auch mangelhafte Ausscheidung des Eisens besteht; zu gleicher Zeit ist auch die Neubildung von Hämoglobin aus dem abgelagerten Eisen in Folge des Marasmus verlangsamt.

Schon Schottin³⁾ und Perls⁴⁾ hatten eine constante Vermehrung des Wassergehaltes in den willkürlichen Muskeln von an Phthisis po-

1) Zur Pathologie des Blutes. II. Ueber Siderosis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 27. 1880.

2) Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Bd. 32. 1883.

3) Arch. f. physiol. Heilk. Bd. 11.

4) Medicin. Centralbl. 1873.

monum verstorbenen Individuen gefunden. v. Hösslin¹⁾ hat diese Untersuchungen weiter fortgeführt und auch auf den Fettgehalt ausgedehnt. (Siehe Tabelle auf S. 88 und 89.)

Die Normalzahlen sind von demselben Verf. an den Organen eines gesunden Verunglückten festgestellt, die übrigen Zahlen betreffen lauter Phthisiker.

Die Tabelle bestätigt für den Muskel die Vermehrung des Wassergehaltes, die besonders gross ist bei hochgradig abgezehrten Kranken; gleichzeitig findet sich eine deutliche, stellenweise sogar sehr bedeutende Vermehrung des in den Muskeln enthaltenen unsichtbaren Fettes. Das Gleiche ist, durchweg sogar noch in beträchtlicherem Maasse, der Fall beim Herzen, ebenso ist in der Leber mit nur wenigen Ausnahmen Fett- und Wassergehalt grösser als normal; dasselbe war der Fall bei der Lunge, wenn auch hier der Fettgehalt nicht so beträchtlich vermehrt war, als meistens in den anderen Organen. Die Ursache für die aufgeführten Anomalien liegt in der Kachexie, denn sie fanden sich in gleicher Weise bei anderen mit hochgradiger Consumption der Körperbestandtheile verbundenen Krankheiten.

Die Vermehrung des Fettes in den Organen der Phthisiker wird durch die Zahlen von Weyl und Apt²⁾ bestätigt. Dieselben fanden in Prozenten der frischen Organe in

| | Herz | Leber | Milz | Niere | Muskel |
|-------------------------|-------|-------|------|-------|--------|
| Lungentuberculose | 7,8 | 17,85 | 2,4 | — | — |
| „ „ | 2,23 | 8,6 | — | — | — |
| „ „ | — | 15,13 | — | 2,97 | — |
| „ „ | 2,41 | 3,85 | 1,67 | — | 1,74 |
| „ „ | — | 4,27 | 1,13 | 2,63 | — |
| Acute Miliartuberculose | 10,03 | 14,23 | 1,96 | — | — |

Trotzdem es bei Fieber fast regelmässig zu Albumosurie kommt, konnte Hess³⁾ doch nie in den Organen Fiebernder (es wurden von ihm keine Tuberculösen untersucht) Albumosen auffinden. In einer tuberculösen Lymphdrüse constatirte dagegen Matthes⁴⁾ einmal die Gegenwart von Albumosen.

Der Kreatingehalt der Muskeln weicht nach den Untersuchungen von Perls⁵⁾ bei Tuberculose nicht wesentlich von der Norm ab.

1) Ueber den Fett- und Wassergehalt der Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Deutsches Arch. f. klin. Med. B. 33. 1883.

2) Ueber den Fettgehalt pathologischer Organe. Virch. Arch. Bd. 95. 1884.

3) Ueber den Nachweis von Albumosen in fieberhaften Organen. I.-D. Jena 1899.

4) Zur Chemie des leukämischen Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 23.

5) Ueber den Kreatingehalt der menschlichen Muskeln bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 6. 1869.

| Phthisis pulmonum complicirt mit | Alter | Geschlecht | Muskel | | | |
|--|-------|------------|--|-----------------|------|-----------------------------------|
| | | | 100 Theile frische Substanz enthalten | | | Fettgehalt der Trockensubstanz |
| | | | Wasser | feste Stoffe | Fett | |
| 1. Tuberculösen Darmgeschwüren . . . | 30 | w. | 81,5 | 18,5 | 2,67 | 13,9 |
| 2. Darmgeschwüren. Miliartuberculose . | 27 | m. | 78,8 | 21,2 | 1,05 | 7,79 |
| 3. Allgemeiner Miliartuberculose . . . | 40 | m. | 79,6 | 20,4 | 1,37 | 6,71 |
| 4. Tub. periton., Cirrh. hepat. | 69 | w. | 81,21 | 18,79 | 1,40 | 7,48 |
| 5. Caries, Coxitis | 43 | w. | 79,6 | 20,4 | 2,81 | 12,4 |
| 6. | 38 | w. | 81,7 | 18,3 | 1,24 | 7,28 |
| 7. Myodegeneratio cordis | 46 | w. | 80,7 | 19,3 | 1,18 | 6,11 |
| 8. dto. | 30 | m. | 81,7 | 18,3 | 1,48 | 7,66 |
| 9. Perichondritis laryngea | 37 | m. | 80,0 | 20,0 | 1,20 | 6,03 |
| 10. Darmgeschwüren, Fettleber | 22 | w. | 82,8 | 17,2 | 1,16 | 6,74 |
| 11. Miliartuberculose, Mening. bas. . . . | 32 | w. | 80,2 | 19,8 | 1,50 | 7,66 |
| 12. Emphysem pulm., Atroph. cord. . . . | 41 | m. | 81,7 | 18,3 | 0,99 | 5,42 |
| 13. Tub. periton. et pleur. | 57 | m. | 80,5 | 19,5 | — | — |
| 14. Periton. suppur., Wirbelcaries | 51 | m. | 80,9 | 19,1 | 1,66 | 8,68 |
| 15. Ulc. ventric. rot. | 32 | m. | 80,7 | 19,3 | 1,54 | 8,53 |
| 16. Pleurit. suppur. | 20 | m. | 80,0 | 20,0 | — | — |
| 17. Pneumothorax, Darmgeschwüre | 26 | w. | 79,6 | 20,4 | — | — |
| 18. Allgemeiner Miliartuberculose | 44 | m. | 80,6 | 19,4 | — | — |
| 19. Hydropericardium | 39 | m. | 80,6 | 19,4 | 1,37 | 7,06 |
| 20. Perimetritis | 32 | w. | 82,5 | 17,5 | 1,40 | 8,0 |
| 21. Tuberculösen Darmgeschwüren | 26 | m. | 83,0 | 17,0 | — | — |
| 22. Tuberculösen Kehlkopfgeschwüren . . | 34 | m. | 78,2 | 21,8 | — | — |
| Normal | 27 | m. | 76,78 | 23,22 | 0,92 | 3,96 |

Sehr auffallend sind die Mittheilungen von E. Freund¹⁾ über das Vorkommen von Cellulose in den Organen tuberculöser Menschen, einem Kohlehydrat, das sonst nur bei einigen niederen Thieren gefunden ist. Zum Nachweis dieser Cellulose hat Freund verschiedene Wege eingeschlagen: theils wurden die Organe mit Alkohol, Aether und verdünnter Schwefelsäure extrahirt, bis die Flüssigkeit keine Reduction mit Fehling'scher Lösung mehr zeigte, dann wurde in concentrirter Schwefelsäure gelöst, verdünnt und gekocht, und eine jetzt auftretende Reduction auf Cellulose bezogen. Zum anderen Theil wurden die Organe nach der Extraction mit Alkohol und Aether mit dem Schulze'schen Reagens (HCl + KClO₃) behandelt; dabei blieb immer ein Rückstand, der nach dem Behandeln mit Salpetersäure in Aether-Alkohol löslich wurde und nach dem Verdunsten eine collodiumähnliche Haut hinterliess. Einige Male wurde auch die Substanz mit dem Lösungsmittel für Cellulose— (Schweizer's Reagens-Kupferoxydammoniak extrahirt und durch Salz—

1: Wiener med. Jahrb. 1886.

meisten dieser Versuche tuberculöses Lungengewebe verwandt wurde, das ja während des Lebens vielfach Cellulose im Staub aufgenommen haben konnte; das Gleiche gilt natürlich für das Sputum. Sodann ist der Nachweis der Cellulose kein sicherer.

Dass bei der wenig durchgreifenden Methode Freund's verschiedene reducirende Körper zurückbleiben konnten, die keineswegs besonders resistant zu sein brauchten, ist sehr wahrscheinlich. Dreyfuss untersuchte deshalb mit der Kalischmelze, bei welcher Derartiges nicht eintreten kann, unter peinlichster Fernhaltung aller Verunreinigungen (Filtriren durch Asbestfilter) und zwar keine Lungen, sondern verkäste Bronchialdrüsen. Er fand ebenfalls reducirende Substanzen, die er als der Cellulose entstammend ansieht. Die Möglichkeit, dass in die Bronchialdrüsen, ebenso wie das vom Sand nachgewiesen ist, auch celluloschaltiger Staub eingedrungen war, ist hier übrigens auch nicht ausgeschlossen. Mit der Kalimethode fand ferner auch Nishimura¹⁾ in Lungen, Blut und anderen Organen tuberculöser Menschen, Rinder und Kaninchen Cellulose, und zwar bis zu 0,21 pCt. der Trockensubstanz; er hat ebenfalls nur durch Asbest oder durch Seide filtrirt. Bezüglich der Frage nach der Herkunft der Cellulose hatte Freund eine Umwandlung von Kohlehydraten in dieselbe innerhalb des Körpers der Tuberculösen angenommen, während Dreyfuss sie von den Tuberkelbacillen herleitet, die er zwar nicht selbst darauf untersucht hat, denen er aber nach Analogie mit anderen Bacillen Cellulosegehalt zuschreibt. Hammerschlag wollte zwar in künstlichen Culturen von Tuberkelbacillen Cellulose nachgewiesen haben; dieser Befund wurde aber von Nishimura nicht bestätigt; dagegen fand letzterer Autor in ihnen reichliche Mengen von Hemicellulose, einem Kohlehydrat, das durch 5 stündiges Kochen mit 2 pCt. H_2SO_4 in Lösung und in reducirenden Zucker übergeführt wird, während Cellulose nur von concentrirter Schwefelsäure gelöst wird. Der Uebergang von Hemicellulose in Cellulose ist ein leichter und es ist nach ihm sehr wohl möglich, dass die im Organismus wachsenden Bacillen Cellulose bilden, während sie es auf künstlichen Culturen nicht thun. Nach Ruppel²⁾ enthalten jedoch Tuberkelbacillen keine Cellulose, dagegen Substanzen, die zur Klasse der Chitine resp. des Keratin's gehören, Substanzen von grosser Widerstandsfähigkeit gegen chemische Agentien, die sich aber in concentrirten Säuren zum grossen Theil lösen unter Abspaltung reducirender Körper. Vermuthlich ist die Cellulose der oben genannten Autoren mit dieser Substanz identisch.

Nach einer in Frankreich verbreiteten Hypothese findet die Disposition zur Tuberculose ihre Erklärung in einer besonderen Beschaffenheit der Organe, die an sich wohl bei den Erkrankten, als auch schon bei den zur Erkrankung lediglich disponirten finden soll; die Organ

1) Ueber den Cellulosegehalt tuberculöser Organe. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 18

2) Zur Chemie der Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 26. 18

sollen sehr arm an Mineralbestandtheilen sein. Während im Normalzustande das Verhältniss des Stickstoffs zu den Mineralbestandtheilen den Zahlen 15,24 : 18,50 entspreche, sei derselbe bei den Tuberculösen 10,11 : 9, und zwar soll das Deficit hauptsächlich auf Rechnung des Chlor's, Kalk's und Kali's zu setzen sein¹⁾. Genauere Mittheilung von Analysen habe ich in der mir zu Gebote stehenden Literatur nirgends finden können. Aus der Analyse Graanboom's²⁾ kann man ja allerdings eine Verarmung an Aschenbestandtheilen entnehmen; sonstige Bestätigungen stehen indess noch aus.

Anhang.

Chemie der Lungenconcremente.

Im Auswurf der Lungenkranken findet man hin und wieder kleine Concremente von Hanfkorn- bis Erbsengrösse und darüber, die eine verschiedene Entstehungsursache haben können. Entweder handelt es sich um Concremente, die sich in den Bronchien, ganz analog dem Vorgange in der Blase, durch Kalkinkrustationen eines Fremdkörpers gebildet haben, oder es sind Gebilde, die im Lungenparenchym durch Verkalkung von Krankheitsherden entstanden sind und auf irgend eine Weise, meist durch Fortschreiten des Leidens, in den Bronchialbaum gelangt sind und von hier mit dem Husten entfernt werden. Es braucht sich bei letzteren nicht immer um tuberculöse Herde zu handeln, wenngleich das in der übergrossen Mehrzahl wohl der Fall sein wird; auch andere Krankheitsherde, so Infarcte, Abscesse, Actinomycesherde können nach Poulalion³⁾ verkalken und nachträglich ausgestossen werden. Natürlich kommt es nur verhältnissmässig selten zur Ausstossung solcher Concremente aus dem Parenchym; meistens wird man ihre Gegenwart erst bei Sectionen entdecken. Gewöhnlich handelt es sich dann nur um einzelne Concretionen in den Oberlappen der Lunge; es sind aber auch Fälle bekannt geworden, wo man mehrere Hundert solcher Steine bei der Section in der Lunge fand; der neueste hierhergehörige Fall ist von Fisher⁴⁾ berichtet, der zahlreiche stecknadelkopfgrosse Knötchen im interstitiellen Gewebe einer tuberculösen Lunge fand, die sich chemisch als aus phosphorsaurem Kalk bestehend erwiesen. Einige der von früheren Autoren beschriebenen Kranken hatten bereits während des

1) Bernheim, La tuberculose et la médication créosotée. Paris 1901, Malvine. P. 305.

2) Siehe oben.

3) Les pierres du poumon de la plèvre et des bronches. Paris 1891. Steinheil.

4) Lancet 1901. 26. Januar.

Lebens eine grosse Anzahl von Steinen ausgeworfen; trotzdem fand sich die Lunge bei der Section noch fast angefüllt von solchen Concretionen. Die chemische Zusammensetzung der Steine ist ziemlich die gleiche, einerlei, ob sie sich im Parenchym der Lunge oder in den Bronchien gebildet haben, wie nachfolgende Analysen, die als typisch gelten können, zeigen. No. 1 ist ein aus dem Parenchym ausgelöster, No. 2 ein aus den Bronchien stammender Stein.

| | |
|---|------|
| 1. Phosphorsaurer Kalk . . . | 1,56 |
| Kohlensaurer Kalk . . . | 0,39 |
| Kohlensaure Magnesia . . . | 0,06 |
| Eisenoxyd | 0,09 |
| Kieselsäure | 0,03 |
| Fett und Cholestearine . . | 0,72 |
| Sonstige organische Sub- | |
| stanzen | 0,12 |
| Verlust | 0,03 |
| <hr/> | |
| Sa. 3 g = Gewicht des Steines ¹⁾ . | |

| | |
|---|--------|
| 2. Phosphorsaurer Kalk . . . | 0,385 |
| Phosphorsaure Magnesia . . | 0,005 |
| Natriumphosphat | 0,003 |
| Kohlensaurer Kalk | 0,031 |
| Chlornatrium und schwefel- | |
| saures Natrium | Spuren |
| Fett und Cholestearine . . | 0,038 |
| Sonstige organische Sub- | |
| stanzen | 0,052 |
| Wasser | 0,015 |
| <hr/> | |
| Sa. 0,529 = Gewicht des Steines ²⁾ . | |

Wie man sieht, besteht die übergrosse Hauptmasse der Steine aus unlöslichen Salzen der alkalischen Erden. Sehr auffallend ist demgegenüber, dass Boudet³⁾ in einem Parenchymstein 70 pCt. lösliche, meist Natriumsalze fand.

1) Sgarzi, Annal. universali di Medicina. Vol. 87. 1837. Nach Poulalion.

2) Ball et Vee, Soc. de biol. 1858. Nach Poulalion.

3) Journal de Pharm. 1844. Nach Kussmaul.

IV. CAPITEL.

Chemie der Amyloiddegeneration.

Von

H. von Schrötter.

Um den Beziehungen der Amyloidentartung zur Tuberculose näher zu treten, erscheint es zunächst zweckmässig, die **Häufigkeit des Vorkommens** von Amyloidose bei der uns beschäftigenden Krankheit zu berücksichtigen.

In dieser Beziehung lagen bisher nur zwei ausführliche statistische Untersuchungen, und zwar aus dem Kieler pathologischen Institute, die eine aus dem Jahre 1878 von Hennings, die andere in Fortsetzung ersterer aus dem Jahre 1889 von Wicht¹ vor, deren Ergebnisse auch in die meisten Handbücher übergegangen sind. Da das in diesen Arbeiten verwendete Material doch immerhin kein allzugrosses war und überdies seit dem Erscheinen der Aufsätze von Hennings und Wicht mehrere Jahre verstrichen sind, so glaubte ich, dass zur Klarstellung dieser Frage eine neuerliche Erhebung der statistischen Verhältnisse an einem grösseren Sectionsmateriale erwünscht sein konnte. Ich veranlasste deshalb Herrn Kollegen Dr. R. Blum, sich mit dem Gegenstande zu beschäftigen, wozu der Vorstand des Wiener pathologischen Institutes, Herr Hofrath Werchselbaum, bereitwilligst seine Erlaubniss ertheilte. Dr. Blum hat nun die Ergebnisse der letzten 10 Jahre, und zwar die Sectionen von 1892 bis 1902 unter Rücksichtnahme auf das von Wicht gegebene Schema untersucht und hat über die hierbei gemachten Erfahrungen an anderer Stelle ausführlich berichtet².

Hier sollen nur einige der Hauptergebnisse wiedergegeben werden, indem die auf die Zahl von 18153 Sectionen gegründete **Statistik** wohl

1) Zur Aetiologie und Statistik der amyloiden Degeneration. I.-D. Kiel 1889.

2) Zur Statistik der amyloiden Degeneration mit besonderer Berücksichtigung der Tuberculose. Wiener klin. Wochenschr. No. 12, 1903.

geeignet ist, über die Häufigkeit der Amyloidartung bei Tuberculose Klarheit zu bringen. Unter der angegebenen Zahl von Nekroskopien wurde in 3716 Fällen = 20,5 pCt. Tuberculose constatirt und in diesen nun 221 mal, also in 6 pCt. Amyloidose beobachtet, während mit Rücksicht auf das ganze Leichenmaterial 279 = 1,5 pCt. Fälle von Amyloid zur Section kamen. E. Wagner fand unter 265 Fällen von Amyloid der Nieren 136 mal Phthise. Von den 279 Fällen entfielen auf chronische Eiterung, Bronchiectasie und andere Processe nicht tuberculöser Provenienz 10 pCt., auf Syphilis 2,9 pCt. und, was in diesem Zusammenhange noch von Interesse erscheint, 4 Fälle (1,4 pCt.) auf Actinomykose.

Die Analyse der bereits genannten 221 Fälle von Tuberculose (79,2 pCt. aller Amyloidfälle) ergibt nun weiter, dass die Lunge in überwiegender Häufigkeit, und zwar 152 mal (54,4 pCt. der gesammten Amyloid- und 68,7 pCt. der tuberculösen Amyloidfälle) erkrankt war, wobei gleichzeitig Localisationen des tuberculösen Processes an anderen Stellen bestanden; in 37 Fällen waren die Lungen und Bronchialdrüsen fast ausschliesslich ergriffen. Wicht fand Lungentuberculose in 50 pCt. seiner Statistik.

Bemerkenswerth erscheint, dass bei unseren 221 Fällen von Tuberculose 116 mal auch tuberculöse Ulcerationsprocesse im Darme bestanden, bezw. dass bei den genannten 152 Fällen der Darm 103 mal ergriffen war. In 17 Fällen handelte es sich um Caries der Knochen, ohne dass die Lunge ursächlich in Betracht gezogen werden kann; in 3 Fällen wurde die Amyloidose bei prävalirender Erkrankung des Intestinaltractus, hauptsächlich des Coecum's, 4 mal bei nahezu isolirter Urogenitaltuberculose und 1 mal bei Lupus beobachtet. Der Kehlkopf war bei gleichzeitiger Lungentuberculose 32 mal erkrankt.

Ich möchte hier noch einige Zahlen von Birch-Hirschfeld anführen. Auf 8300 Fälle des Leipziger Institutes kam 211 mal Amyloidose bei Tuberculose vor; davon entfielen 140 auf Lungentuberculose, 21 auf Lungen- und Knochenerkrankung, 18 auf Tuberculose der Lungen und des Darmes, 28 auf Caries der Knochen allein und 4 auf Tuberculose des Bauchfelles ohne Ergriffensein der Lungen.

Fassen wir die Ergebnisse, welche sich aus unserer doch immerhin ansehnlichen Zahl durchmusterter Sectionen gewinnen lassen, zusammen, so ergibt sich vorerst, dass der tuberculöse Process als der wichtigste Vorläufer der amyloiden Degeneration in's Gewicht fällt; denn wenn es auch feststeht, dass diese Erkrankung ja überhaupt eine der häufigsten ist, so bleiben doch chronische Eiterungen und putride Processe auf unserer Basis weit in der Häufigkeit zurück; die Syphilis kommt noch weniger in Betracht. Bernack's trägt man weiter, dass es unter der Reihe der Erkrankungen unseres Körpers die Zerstörungsprocesse der Lunge sind, welche am häufigsten Amyloidose führen, so könnte die Anschauung Be-
 merkenswerth sein, dass der tuberculöse Zerfall des Lungengewebes
 als Vorläufer der Amyloidose in's Gewicht fällt. Bernack's stellt die Entartung zukunfts-
 als den wichtigsten Vorläufer der Amyloidose dar. Bernack's stellt den Process als solchen ge-

knüpft? In dieser Richtung wird sich schon hier der Gedanke aufdrängen, dass die im Gefolge der specifischen Vorgänge sich ausbildende secundäre Infection, bezw. deren Producte erst den Anstoss zu dem veränderten Blut- oder Zellchemismus geben könnten, und die Amyloidose somit nicht so sehr mit der Thätigkeit des Tuberkelbacillus, als vielmehr mit jener anderer Mikroorganismen zusammenhängt. Was die Wirkung der tuberculösen Infection anlangt, so wurde, da Amyloidose bei bacteriologisch einheitlicher Erkrankung der Lungen nicht beobachtet wurde, den protrahirt verlaufenden Fällen reiner Knochentuberculose eine grössere ätiologische Bedeutung zukommen, da es sich bei dieser, besonders im Hinblick auf die Wirbelsäule, doch meist um abgeschlossene, einer secundären Infection schwerer zugängliche Gewebszerstörungen handelt.

Jedoch auch hier sind noch andere Möglichkeiten gegeben. So vertrat schon Bartels die Auffassung, dass die Caries gerade dann zu Amyloidose führt, wenn die Eiterung im Wege der Fistelbildung mit der Aussenwelt in Verbindung getreten ist; auch Hoppe-Seyler schliesst sich dieser Meinung an. Man vergegenwärtige sich, welche reiche Gelegenheit beispielsweise bei einem nach aussen durchgebrochenen, chronisch verlaufenden Psoasabscesse für secundäre Infection gegeben ist und wie selbst auch bei Phthisis tuberculosa rerum durch die Harnwege oder bei einem Empyem, Perityphilitis etc., noch andere Entzündungserreger den Process compliciren können. Immerhin wird man aber auch bezüglich der Lunge auf das anfangliche Eindringen des Tuberkelbacillus recurriren müssen.

Die vorgeschrittene Tuberculose der Lunge allein genügt nach obigem Materiale nur in der kleineren Zahl der Fälle, um bei protrahirtem Verlaufe von Amyloidose gefolgt zu sein. In der überwiegenden Mehrzahl lag sich der Darm — wie in 67,7 pCt. (103 auf 152). Wieht in 87,5 pCt. (42 auf 48 Fälle) gleichzeitig erkrankt gefunden. Es erscheint daher wohl berechtigt, zu sagen, dass bei dem Zustandekommen der Amyloidose die tuberculöse Erkrankung von Lunge und Darm in der Regel concurriren. Die Vorgänge in der Lunge mögen zu Resorption von die Entstehung des Amyloids verursachenden Toxinen Veranlassung geben, während die Erkrankung des Darmes durch gleichzeitige Beeinträchtigung der normalen Ernährungsbedingungen die Organzellen schädigen und somit für pathologische Angriffe um so empfänglicher macht. Wir haben aber auch gehört, dass in seltenen Fällen isolirte Tuberculose des Urogenitalsystemes und andere Localisationen von der Amyloiddegeneration auf eine uns bisher noch weniger plausible Weise gefolgt sind. Für manche solcher Fälle kommt wieder das Moment der Eröffnung der Herde mit seinen Folgen in Betracht.

Es soll schliesslich noch bemerkt werden, dass sich die besprochenen 221 Fälle rücksichtlich Alter und Geschlecht wie folgt vertheilen. Die meisten Todesfälle beziehen sich in Uebereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren auf das Alter von 21 bis 30 Jahren: 116 mal handelte es sich um männliche, 105 mal um weibliche Individuen.

Nach diesen Zahlen allein erweckt es den Anschein, als ob bezüglich der beiden Geschlechter kein Unterschied im Auftreten der Degeneration bestände, was mit den von Wicht u. A. gemachten Angaben nicht im Einklange steht. Wicht konnte nämlich auch unter Rücksichtnahme auf die Statistik seines gesamten Leichenmaterials und das Alter der betreffenden Individuen in der That ein Ueberwiegen des männlichen Geschlechtes über das weibliche (63,9 pCt. zu 36,1 pCt.) feststellen. Dr. R. Blum ist bei seinen Nachforschungen auf diese Verhältnisse nicht näher eingegangen, sodass wir keine bestimmten Schlüsse über die relative Häufigkeit bei beiden Geschlechtern ziehen können.

Auch nach v. Frerichs betrafen 78 pCt. Männer und nur 15 pCt. Frauen. Bezüglich des Lebensalters entfielen nach der gleichen Quelle 82 pCt. auf das 10. bis 50. Jahr. Die seinerzeit von Fehr ermittelten Daten kommen unseren von Blum berechneten Zahlen viel näher: 58 pCt. männliche, 41 pCt. weibliche Individuen.

Bezüglich Amyloidose der einzelnen Organe hat unsere Statistik ergeben, dass am häufigsten die Milz Amyloidartung zeigte.

Es fanden sich:

| | |
|-----------------------|-----------|
| Milz | 92,7 pCt. |
| Nieren | 77,3 " |
| Leber | 62,0 " |
| Darm | 22,6 " |
| Magen | 3,0 " |
| Schilddrüse | 2,3 " |
| Zunge | 1 mal, |
| Bronchien | 2 " |

ergriffen. Die Nebennieren waren in dem uns zur Verfügung stehenden Sectionsmateriale nicht hinreichend untersucht worden, um eine zahlen- gemässe Verwerthung zu gestatten. Wicht ist für das überaus häufige Ergriffensein der Nebennieren eingetreten und meint, dass diese wahr- scheinlich niemals von der Degeneration verschont bleiben und meist- zuerst erkranken.

Erinnern wir uns daran, dass nach unserer Statistik von den 279 Amyloidfällen 221 auf Tuberculose entfielen, so werden wir keinen allzugrossen Fehler begehen, wenn wir auch die über das Ergriffensein der einzelnen Organe, jedoch ohne Rücksicht auf unsere specielle Aetio- logie, von anderen Autoren gesammelten Angaben als wahrscheinlicher Ausdruck der Amyloidartung bei Tuberculose folgen lassen. Nach einer älteren, von C. Hoffmann im Virchow'schen Institute ange- stellten Nachforschung waren in 80 Fällen die Milz in 92,5, die Nier in 84,0, der Darm in 65,0, die Leber in 62,5 pCt. ergriffen. Fehr fand nach seinen 129 Beobachtungen die Milz, Nieren, den Darm und die Leber in 55 pCt., die letztere allein nur in 0,8 pCt. erkrankt. Einmal kommt nach ihm der Typus der Sagomilz, einmal jener der diffuse

Infiltration zur Beobachtung, ohne dass diese aus der als Sagomilz bezeichneten Form hervorzugehen braucht.

Nach Rosenstein war die Niere allein in 7 pCt. von 76 Fällen erkrankt; die betreffenden Individuen litten an Lungentuberculose.

Schwalbe hebt aus seinen 25 Fällen von Tuberculose 3 mal Amyloiddegeneration des Magens hervor und bemerkt, dass die Entartung der grossen Unterleibsdrüsen, besonders während des Cavernenstadiums der Phthise zu Stande komme.

Aus der von Wicht nach dem speciellen Gesichtspunkte, Combination mit Tuberculose, angestellten Statistik gehen rücksichtlich der Organveränderungen die folgenden Daten hervor: Nieren 92,8 pCt., Milz 87,5 pCt., Leber 72,2 pCt., Nebennieren 79,4 pCt., Darm 42,3 pCt., Pankreas 9,3 pCt., Lymphdrüsen 17,5 pCt., Schilddrüse 9,3 pCt., Herz 5 Fälle, Lungen 3 Fälle, Ovarien 1 Fall, Nebennilz 1 Fall.

Diese Daten weichen im Allgemeinen nur wenig von den Angaben Hoffmann's ab; hier stehen die Nieren, dort war in Uebereinstimmung mit unseren Zahlen die Milz mehr im Vordergrund.

Präcisere Angaben darüber, wie rasch sich die Amyloidentartung bei Tuberculose entwickeln kann, liegen leider nicht vor. Bekannt ist die von Cohnheim nach den Erfahrungen im Kriegsjahre 1870 gemachte Mittheilung, derzufolge nach Schussverletzungen Amyloidose schon nach 4 Monaten eingetreten sein soll. Bull will sie schon 18 Tage nach Auftreten eines Lendenabscesses gesehen haben.

Jedenfalls aber bedarf es bei der Tuberculose zumeist eines mehrjährigen Verlaufes, bis die Amyloidentartung nicht nur anatomisch, sondern auch klinisch in deutlicher Weise in Erscheinung tritt. Es giebt aber zweifellos Fälle, bei denen die Entartung schon viel früher erfolgen kann, wenn sie dann auch nur bei der Section festzustellen ist.

In dieser Beziehung möchte ich in Kürze einen Fall erwähnen, welcher in der letzten Zeit an der III. medicinischen Klinik in Wien, Z.-No. 30 zur Beobachtung kam, indem derselbe auch mit Rücksicht auf die relativ geringen Veränderungen in den Lungen bei gleichzeitig hochgradiger Erkrankung des Darmes von Interesse ist.

Es handelt sich um eine 22jährige Patientin, deren Erkrankung sich erst vor ungefähr einem Jahre bemerkbar machte. Im April 1902 begann Patientin in massigem Grade zu fiebern, während der Sommermonate nahm sie trotz zeitweiser Temperatursteigerung sogar an Gewicht zu; ab und zu Nachtschweisse, geringer Husten. Zwei Monate vor ihrem Spitaleintritte stellten sich Diarrhoen 2-3 mal täglich ein. Als sie in die Klinik kam, waren nur geringe Veränderungen an der linken Lungenspitze in Form leichter Dämpfung und bloss katarrhalische Erscheinungen nachweisbar. Während ihres 8 wöchentlichen Spitalsaufenthaltes trat dann eine Verschlechterung seitens der Lunge insoweit ein, als die Dämpfung zunahm und reichliche Rasselgeräusche auftraten; Cavernensymptome bestanden nicht. Die Diarrhoen = 3 bis 4 Entleerungen täglich hielten unverändert an, ohne dass die Stühle jemals blutig gefärbt gewesen waren; auffallend hoher Eiweissgehalt im Harn, bis zu 3 pCt., dabei nur spärlich hyaline Cylinder. Erst am Tage vor dem Tode trat eine profuse Blu-

tung aus dem Mastdarm ein und es erfolgte unter den Zeichen schwerer Anämie, sowie unter hochgradigen Schmerzen im Bauche Exitus letalis.

Bei der Nekroskopie (Dr. Störk) fand sich in der linken Lunge nur eine etwa pflaumengrosse Spitzencaverne, sowie subacute tuberculöse Dissemination im Ober- und Unterlappen; im Bereiche der rechten Lungenspitze bestand schwierige Ausheilung. Im Darm, namentlich dem Ileum, ausgedehnte tuberculöse Geschwüre mit vielfacher Arrosion kleinster Gefässe; reichliche Blutung ins Darmlumen. Perforation eines Geschwürs im untersten Ileum und Hämorrhagie in die Bauchhöhle. In der Niere nur parenchymatöse Nephritis, dagegen diffuse Amyloidose der Milz, keine solche des Darmes und der Nebennieren.

Endlich kann Amyloidose der Organe in solchen Fällen angetroffen werden, wo in der Lunge Zeichen der Rückbildung bestehen und theilweise Ausheilung eingetreten ist.

Wenn die Tuberculose nach obigem Erfahrungsmateriale in einem bestimmten, aber wohl nur in einem indirecten Zusammenhange im Wege der Schaffung von für die Resorption von Bacteriengiften und Zerfallsproducten günstigen Bedingungen mit der Amyloidartung steht, so ist es klar, dass andererseits durch die degenerativen Organveränderungen insbesondere der Nieren, des Darmes und der Leber rückwirkend ein ungünstiger Einfluss auf den Stoffwechsel, vor Allem auf die Ernährung ausgeübt wird.

Was die Veränderungen der nach Wicht an erster Stelle befallenen Nieren anlangt, so fällt deren functionelle Schädigung im Wesentlichen mit jener zusammen, welche der chronischen Nephritis zukommen. Eine besondere Bedeutung erlangt hier die amyloide Infiltration durch das Befallensein der die Glomeruli constituirenden Capillarschlingen selbst. Nicht unerwähnt sei die von Litten¹⁾ gemachte Angabe, dass das Auftreten von Eiweiss im Harne manchmal bei deutlicher Amyloiderkrankung des Organs vermisst wird. Zumeist aber besteht reicher Eiweissgehalt bei verminderter Harnmenge. Nach Achard und Loeper wird Methylenblau von der Amyloidniere prompt ausgeschieden. Bezüglich der osmologischen Verhältnisse gebe ich eine tabellarische Zusammenstellung der Befunde von Casper und Richter aus dem Handbuche von Zikel wieder. Es handelt sich um Amyloid der Niere bei Pyonephrosis tuberculosa; die Ergebnisse sind inconstant.

| Fall | Harmenge in cem | | Sl | Δ r. | Δ l. | NaCl pCt. | | N pCt. | | Albumen pCt. | | F. l. |
|------|--------------------|-------|-------|-------------|-------------|-----------|--------|--------|-------|-----------------|-------|-------|
| | rechts | links | | | | rechts | links | rechts | links | rechts | links | |
| 1 | nie | 21 | 1.022 | — | 1,0 | — | 0,128? | — | 0,98 | — | 1,75 | 7. 1A |
| 2 | 6 | 16 | — | — | 1,11 | — | 0,585 | 0,17 | 0,707 | 0,95 | 1,50 | 1. 1A |
| 3 | 38 | 24 | — | 0.57 | 0.57 | — | — | 0,175 | 0,28 | — | — | — |

1) Ueber Amyloiddegeneration. Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 24.

Hinsichtlich der Nebennieren, in denen die Substanz zuerst von Friederich nachgewiesen wurde, hat schon Virchow darauf aufmerksam gemacht, dass hier insbesondere die Rinde erkrankt, während das Mark verschont bleibt. Trotz der so häufigen intensiven Degeneration dieses Organes ist Broncefärbung der Haut bezw. das Auftreten des Addison'schen Symptomencomplexes nicht bekannt geworden; vielleicht wäre auf diesen Zusammenhang in Zukunft noch zu achten.

Die Degeneration der Leber, die nicht so selten von fettiger Entartung der Drüsenzellen begleitet sein kann, hat Störungen der Gallenproduction zur Folge. Schon v. Frerichs zeigte, dass Zucker und Glykogen in der Leber fehlen; nach Hoppe-Seyler soll die Galle bei der Amyloiderkrankung dieses Organs überdies sehr arm an Gallensäuren sein. Dickinson fand den Alkaligehalt der Leber um ca. $\frac{1}{4}$ geringer als in der Norm. Icterus wird nicht beobachtet. Stuhl und Harn, letzterer in Folge Verminderung des Urobilines, weisen helle Farbe auf. Während man früher geradezu von „serophulöser Leber“ sprach, bleibt die Erkrankung derselben, wie wir gehört haben, hinter jener der anderen Unterleibsorgane zurück; ich möchte in dieser Beziehung noch die Zahlen von O. Weber, 40,5 pCt., und von E. Wagner, 56,25 pCt., nachtragen. Dass das Amyloid in der Leber seltener angetroffen wird als in der Milz, möchte Winogradoff auf die günstigeren Resorptionsverhältnisse in jenem Organe zurückgeführt wissen. Bei Lebereirrhose wird Amyloid fast nie gefunden.

Die Entartung der Darmwand, in deren Verlaufe an und für sich schon langdauernde Durchfälle zur Beobachtung kommen, wird manchmal durch die gleichzeitige Etablierung tuberculöser Ulcerationsprocesse complicirt. Die reine Amyloidose des Darmes soll ohne Schmerzen einhergehen, die diarrhoischen Stühle kein Blut enthalten. Nach Weintraud soll die Resorptionsbehinderung bei Amyloid und Tabes meseraica constant vermehrte N-Ausscheidung durch die Fäces im Gefolge haben, doch erreichen die Verlustzahlen nicht dieselbe Höhe, wie bei Erkrankung des Pancreas.

Die durch Amyloidose des Magens verursachten Störungen der Verdauungsvorgänge haben von verschiedener Seite eine nähere Beleuchtung erfahren. Edinger¹⁾ hat aus der Riegel'schen Klinik schon 1880 in 5 Fällen allgemeiner Amyloiddegeneration das Fehlen freier Salzsäure im Magensaft constatiren können, wobei sich die Blutgefäße der Magenschleimhaut als entartet erwiesen. Bezüglich der Schlussfolgerung aus dem genannten Befunde auf Amyloidose der Magenwand ist jedoch zu bemerken, dass eine solche, wie schon Ewald betonte, auch ohne die in Rede stehende Degeneration bei Tuberculose, selbst leichteren Grades vorkommen kann.

Nach O. Brieger's²⁾ Untersuchungen über die Function des Magens

1) Berliner klin. Wochenschr. 1880, sowie Archiv f. klin. Med. Bd. 29. 1880.

2) Ueber die Functionen des Magens bei Phthisis pulmonum. Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 14.

bei Phthisis pulmonum fehlten freie Salzsäure und Pepsin in mittelschweren Fällen in ca. 6,6 Procent; aber auch schon bei beginnender Tuberculose kamen vereinzelte Fälle mit vollständigem Fehlen des normalen Magensecretes vor. Man wird demnach einen derartigen Befund bei Phthisis pulmonum nicht ohne Weiteres mit Amyloidose der Magenwand in Zusammenhang bringen dürfen. Wohl aber konnte Brieger in zwei Fällen allgemeiner Amyloidentartung bei dem einen constantes Fehlen der freien Salzsäure nachweisen, bei dem anderen bestand nur verminderte Secretion. Nach v. Recklinghausen sowie nach v. Mering kann bei Darmamyloidose trotz des gleichzeitigen Befundes chronischer Gastritis, Salzsäure vorkommen und die Magensaftsecretion erhalten sein.

In wie weit die Entartung auf den Kreislauf wirkt, ist schon gelegentlich der Niere angedeutet worden; es soll nur noch bemerkt werden, dass Herzhypertrophie im Verlaufe der Amyloiderkrankung nicht beobachtet wurde. Auch werden stärkere Störungen im Gebiete der Vena portae, Ascites, vermisst. Es mag dies damit zusammenhängen, dass die Gefässe in ihrer Wandung wohl hochgradig verändert sind, deren Lumen jedoch im Wesentlichen erhalten bleibt. Immerhin wird man sich aber vor Augen halten, dass die Degeneration der drüsigen Organe stets eine schwere Complication des Grundleidens darstellt.

Aus den genannten Mittheilungen mag die Wichtigkeit der Amyloidose für die Schwindsucht genügend beleuchtet sein.

Gehen wir nun des Naheren auf die Substanz selbst, sowie auf die Anschauungen ein, welche über die Herkunft derselben herrschen.

Ueber die **Natur des Körpers** ist heute soferne Einigkeit erzielt, als wir seit den grundlegenden Untersuchungen von C. Schmidt, sowie von Friedreich und Kekulé wissen, dass derselbe eine stickstoffhaltige, den eiweissartigen Körpern nahestehende Substanz ist, wodurch die ursprünglich von dem Entdecker des Amyloids, Virchow, 1853 aufgestellte Annahme, dass es sich um eine der Cellulose verwandte Substanz handle, widerlegt wurde.

Als Molecularformel hat nach den Analysen von Friedreich und Kekulé, sowie von Kühne und Rudneff C 53,6, H 7,0, N 15,0, S 1,3, O 22,6 zu gelten. Mit der reinen Darstellung und chemischen Untersuchung des Körpers hat sich zuletzt A. Tschermak¹ im E. Ludwig'schen Institut in Wien 1895 ausführlicher beschäftigt und insbesondere den albuminösen Charakter der Substanz näher zu präcisiren gesucht. Dieselbe löst sich leicht in Alkalien, weniger gut in organischer und Mineral-Säuren, weiters bei der Pepsin- und besonders der Trypsin-Verdauung, sowie endlich durch Erhitzen mit Wasser im Einschliessrohr, wobei Anfangs ungelöstes Amyloid, später Albuminate, weiter Albumose und Pepton resultiren. Allen diesen Producten kommen die Färbungs-

¹ Ueber die Stellung der amyloiden Substanz unter den Eiweisskörpern. Zeitschrift f. physich. Chemie 1895, Bd. XX, S. 343.

und Fällungsreactionen der echten Eiweisskörper zu und sie geben ganz analoge Umwandlungsstoffe wie diese. Selen Modrzejewski hatte gezeigt, dass auch das Amyloid bei der Zersetzung Leucin und Tyrosin liefert. Es kann somit über die Einreihung desselben unter die echten Eiweisskörper kein Zweifel mehr sein. Im Besonderen möchte Tschermak das Amyloid als eigenartig modifizierte Coagulationsform des circulirenden Eiweisses, wahrscheinlich des Serumalbumines, nicht des Fibrins ansehen.

Krawkow¹⁾ fasste das Amyloid als eine feste, vielleicht esterartige, in schwachen Alkalien und Säuren unlösliche, dem Chitin ähnliche Verbindung der Chondroitinschwefelsäure mit einer Eiweisssubstanz auf, eine Annahme, die auch Oddi²⁾ vertreten hat. Beweise für dieselbe sind jedoch im weiteren Verlaufe nicht erbracht worden.

Im Gegensatze zu Tschermak machte Krawkow die Angabe, dass sich der Körper gegenüber der Pepsinverdauung resistent verhalte, was zu dessen Darstellung benutzt werden konnte. Dieses Verhalten ist auch in mehrere Lehrbücher übergegangen; aber Kostjurin hat in Uebereinstimmung mit E. Ludwig und Tschermak gezeigt, dass stark saurer Pepsinzusatz besonders zu gut zerkleinerter Substanz lösend wirkt. Von Faulnissvorgängen wird das Amyloid jedoch nicht angegriffen; Alkohol und Chromsäure verändern dasselbe nicht.

Ueber das mikroskopische Verhalten der Substanz im Gewebe und die anatomischen Veränderungen der Organe müssen die betreffenden Handbücher eingesehen werden.

Sicher darf ein Zusammenhang mit dem als Hyalin bezeichneten Körper angenommen werden, indem derselbe eine Vorstufe des Amyloid darzustellen scheint. Für diese Anschauung haben Tschermak chemische, Rahlmann³⁾, v. Recklinghausen, Stilling, Hansemann, Lubarsch⁴⁾, u. A. anatomische Beweise erbracht.

Zweifelloos spricht, was andererseits auch wieder für den lokal degenerativen Charakter des Vorganges verwerthet wurde, die Inconstanz der Farbenreaction mit Jod und den in Frage kommenden Anilinfarben bei morphologisch deutlichem Befunde in einem und demselben Organe (Wild u. A.) beziehungsweise in einem und demselben Schnitte sehr zu Gunsten dieser Annahme. Ich selbst habe vor Jahren in einem noch zu berührenden Falle von Amyloidtumor Gelegenheit gehabt, mich bei

1) Ueber Amyloid-Entartung. Centralbl. f. allg. Pathol. 1895. De la dégénérescence amyloide. Archiv de médec. expér. 1896. 1. Serie. Bd 8. pag. 107, sowie Archiv f. Pathol. u. Pharm. 1898. Bd 40. S. 195.

2) Ueber das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidleber. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd XXIII. S. 376.

3) Ueber hyaline und amyloide Degeneration der Conjunctiva des Auges. Virchow's Archiv. Bd. 87. S. 325.

4) Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid. Virchow's Archiv. 1897. Bd. 150. S. 471.

dem genauen Studium des histologischen Verhaltens von dem verschiedenen Ausfall der Reactionen zu überzeugen. Von der als Hyalin determinirten Substanz bis zu jenem ausgesprochenen, die Jod-Schwefelsäure-reaction in typischer Weise liefernden Körper besteht ein allmählicher Uebergang und man ist gegebenenfalls in der Lage, einzelne Stadien dieser Umwandlung gleichsam fixirt anzutreffen. Es erscheint mir hierbei weniger von Belang, bei der Deutung der Befunde mehr Gewicht auf den Ausfall der Methylviolett- oder der Jodreaction in ihren verschiedenen Varianten zu legen; bezüglich Determinirung des Endproductes dieser Reihe aber ist der klassischen und in ihrer Wirkung viel eingreifenderen Jod-Schwefelsäurereaction gewiss der Vorzug gegenüber den Anilinfarben zu geben. In diesem Sinne möchte ich der Ansicht Tschermak's beipflichten, nach welcher die noch bis in die weiteren Zerlegungsproducte des Amyloids zu verfolgenden Farbenreactionen einer diesem inhärenten Kohlehydratgruppe zuzuschreiben wären, indem ich glaube, dass dadurch das Amyloid und die ihm zunächststehenden eiweissartigen Körper am besten charakterisirt sind. Hammarsten bemerkt, dass ihm der Ausfall der Reactionen auch wesentlich von der physikalischen Beschaffenheit der Substanz abhängig erscheine. Bezüglich Stellung des Hyalins müssten wir in Verfolgung des obigen Gedankenganges sagen, dass diesem die Jodreaction noch nicht zukommt.

Mit der Annahme aber, derzufolge das Amyloid aus dem Hyalin hervorgehen würde, sind wir der **Genese** nur wenig näher gekommen, denn es wirft sich nunmehr die Frage auf, woher dieses stammt und warum es zumeist gerade in einer bestimmten Gruppe von Organen auftritt. Wir haben in den vorigen Ausführungen den Ausdruck „Amyloid-entartung“ ohne bestimmte Determinirung gebraucht, müssen uns aber nunmehr vor Augen halten, dass derselbe nach den heutigen Anschauungen nicht vollkommen berechtigt ist; man sollte richtiger von „Amyloid-ablagerung“ oder „-infiltration“ reden, und nur insofern, als die davon betroffenen Organe in ihrer Function leiden und degeneriren, kann von Amyloidentartung gesprochen werden.

Früher war man gemäss der von v. Recklinghausen und Cohnheim entwickelten Lehre zumeist geneigt, die Amyloidose als eine locale Ernährungsstörung der fixen Gewebselemente aufzufassen, wobei die den Zellen zugeführten Gifte deren Stoffwechsel schädigen sollten. Das Amyloid würde demnach von den Zellen selbst geliefert und es lässt sich nicht leugnen, dass schon die Thatsache, nach welcher die Amyloidose ja gerade in den functionell sehr activen Organen, den grossen Unterleibsdrüsen mit ihrem so complicirten Chemismus, angetroffen wird für diese Ansicht zu verwerthen wäre.

Auch Maximow¹⁾ will das Amyloid als ein Endproduct des perversen Stoffwechsels der vergifteten Zellen ansehen, wobei dasselbe i-

1) Ueber die experimentell hervorgerufene Amyloidentartung der Leber. Virch Arch. Bd. 153. H. 3.

die intracellularen Räume abgeschnitten wird. Die in ihrer Function geschädigten Zellen waren nicht mehr im Stande, das ihnen zugeführte Nahrungsmaterial in physiologischer Weise zu verwenden. Hiermit kommt er aber bereits der zweiten Gruppe von Anschauungen näher.

Gegenüber der erstbesprochenen Lehre nimmt heute die Mehrzahl der Autoren nach den schon von Virchow, Rindfleisch, dann von Birch-Hirschfeld, Ziegler, Koster, Lubarsch und Wichmann¹⁾ entwickelten Gesichtspunkten an, dass eine Vorstufe des Amyloids oder dieses selbst in der Blutbahn gebildet und den Geweben zugeführt wird, um in der Grundsubstanz des Bindegewebsapparates der Blutgefässe sowie interstitiell in den Organen abgelagert zu werden. Dabei konnte der Körper entweder aus dem circulirenden Blute abgeschnitten werden oder es wurde sich erst um das Zusammentreten eines dem Blute entstammenden Eiweisskörpers mit Producten der fixen Gewebselemente handeln.

Die Infiltration findet aus noch unbekannten Gründen vornehmlich in die Organe der Bauchhöhle statt, ohne dass das Amyloid in den Gewebszellen selbst angetroffen, ohne dass das Protoplasma der drüsigen Elemente in Amyloid umgewandelt wird. Die Atrophie der Zellen ist stets eine mechanische; nur in der Conjunctiva sollen nach Raehlmann auch die Zellen Amyloidreaction zeigen können.

Nach Wichmann sowie nach Ziegler sind die durch chronischen Sauerstoffmangel und andere Momente geschädigten Organzellen nicht mehr im Stande, die zugeführten Eiweissstoffe zu zerlegen und zu assimiliren; das Eiweiss bleibt an Ort und Stelle in den Interstitien liegen, wo es früher oder später eigenartige Modificationen durchmacht oder Verbindungen mit anderen Substanzen eingeht.

So verschieden die beiden Theorien sind, so ist ihnen doch ein Postulat hamatogener Natur gemeinsam; nach der ersten Annahme wurden den Organen bloss die ihre Zellthätigkeit beeinflussenden Giftstoffe, nach der anderen aber auch das Material zum Aufbau des Amyloids in mehr weniger fertiger Form durch den arteriellen Blutstrom zugeführt werden.

Woher stammt nun aber das Material, welches nach der zweiten Anschauung in die Gewebe abgelagert, in einen starren, unlöslichen Zustand übergeführt wird?

Denn die Beobachtung, derzufolge in einem Falle in der Conjunctiva entwickeltes Amyloid im weiteren Verlaufe wieder geschwunden sein soll, erscheint von so untergeordneter Bedeutung, wie das Ergebniss eines Thierversuches (Latten), nach welchem ein Stück amyloid entarteten Gewebes nach Einbringung in die Bauchhöhle zum Theil resorbirt wurde. Auch die jüngsten interessanten Versuche hierüber von K. Stephanowitsch (s. S. 109) kommen für die Prognose des Zustandes am Menschen praktisch nicht in Betracht.

Es erscheint nicht uninteressant, sich zu vergegenwärtigen, dass

1) Die Amyloidartung Beitr. zur pathol. Anatomie. 1893. Bd. XIII.

doch immerhin nennenswerthe Stoffmengen, die unter normalen Umständen dem Chemismus des lebenden Gewebes zu Gute kommen würden, diesem entzogen und im Körper fixirt werden. Berücksichtigt man, dass die Leber bei amyloider Entartung um 2—3 kg an Gewicht zunehmen kann, welche Vermehrung wohl ausschliesslich auf Kosten der infiltrirten Substanz kommt, so bedeutet dies nur für den bezüglich der Eiweisskörper wichtigen Stickstoff in dem genannten Organ allein eine Bindung von ca. 350 g N, der dieserart inactivirt wurde. Dazu kommt, dass auch in den anderen dem Gebiete der Vena Portae zugehörigen Organen und in den Nieren grosse Mengen aufgespeichert werden.

Für die von Litten, sowie von Wichmann und zuletzt Winogradoff discutirte Frage, ob durch theilweise Resorption des Amyloids nicht ein Rückgang des Processes und damit der Erscheinungen an den Organen eintreten könnte, vermögen wir uns bei bestehender Tuberculose nicht einzusetzen.

Für die Genese des Amyloids aus dem Blute entstammenden Eiweisskörpern war schon vor längerer Zeit durch den Befund Friedreich's ein gewisser Hinweis gegeben, indem dieser im Innern alter Blutgerinnsel Amyloid nachwies.

Dann ist A. Czerny¹⁾ bezüglich Herkunft dieses Körpers in seiner bekannten Arbeit mit der Ansicht hervorgetreten, dass die coagulirte Substanz, sei es als Vorstufe des Amyloids oder als Letzteres selbst, den Organen vom Blute durch die Leukocyten zugeführt wird, indem er deren mit Jod färbbaren Antheil, im Gegensatze zu der ihm von Ehrlich vindicirten Glykogennatur als eine Vorstufe des Amyloids auffassen wollte.

Die bei seinen Versuchsthieren nach Terpentininjection beobachtete Amyloidose der Organe sollte mit der im Gefolge der Eiterung auftretenden Leukocytose im ursächlichen Zusammenhange stehen.

Ohne vorläufig darauf einzugehen, ob die von Czerny erzeugte Eiterung eine aseptische oder bacteritische war, muss seiner Anschauung vor Allem der Umstand entgegengehalten werden, dass vermehrte Leukocytose so häufig und unter so verschiedenen Bedingungen ohne Amyloidose angetroffen wird, dass ein Zusammenhang dieser mit dem genannten Vorgange schon dadurch ausgeschlossen erscheint. Es beweist für diese Theorie somit nichts, wenn der Befund auch einmal in einem Falle von Amyloid erhoben wird. So ist uns selbst der Fall eines 15 jährigen an Caries des linken Oberschenkels leidenden Knaben bekannt (III. med. Klinik in Wien), bei welchem die bedeutende Vergrösserung der Leber und Milz wohl mit grosser Sicherheit auf Amyloidose bezogen werden konnte; Lymphdrüsentumoren bestanden nicht. Bei diesem Kranken war hochgradige polynucleäre Leukocytose — 30000 — constatiren. Es könnte nun behauptet werden, dass die verschiedenen

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1893. Bd. XXXI. S. 209, sowie Central f. allgem. Pathol. Bd. VII.

Leukocytosen mit Bezug auf das Vorkommen der jodempfindlichen, von Czerny als eine Vorstufe des Amyloids aufgefassten Substanz nicht gleichwerthig sind und demgemäss die von ihm propagirte Ansicht doch zu Recht bestünde.

Wie aber aus neuerlichen Untersuchungen (Levierato) hervorgeht, und zuletzt insbesondere Kammer¹⁾ gezeigt hat, ist die „intracelluläre Glykogenreaction der weissen Blutkörperchen“ ein so häufiges Vorkommniss, dass dieselbe mit der vermehrten Leukocytose überhaupt zusammenfällt. Bei reiner Tuberculose wird die Reaction im Menschenblute constant vermisst, dagegen ist sie regelmässig dann gefunden worden, wenn es sich um Mischinfection mit Streptokokken und anderen Bacterien handelt. Unter letzterer Bedingung sehen wir nun allerdings Amyloidose zu Stande kommen, aber, wie bereits gesagt, findet sich die Jodleukocytose auch bei so vielen anderen Processen, dass die von Czerny vertretene Meinung nicht aufrecht erhalten werden kann. Die jodophile Leukocytose ist vielmehr, wie Kammer bewiesen hat, eine Begleiterscheinung des Zustandes der Infection überhaupt, hervorgerufen durch die Reizungswirkung derselben auf das Knochenmark. Weiter fehlt der Annahme Czerny's der Beweis für den Uebergang des Leukocytenkörpers in das Amyloid beziehungsweise für eine Identität beider. Jener ist als ein Kohlehydrat, dieses als eine stickstoffhaltige Verbindung mit anderem chemischen Charakter anzusehen. Ueberdies musste man, wie schon Tschermak bemerkte, bezüglich der Ursache für die Ablagerung des fraglichen Körpers in den Organen noch einen besonderen Factor, vielleicht fermentativen Charakters annehmen.

In neuester Zeit will Allan B. Green einen Zusammenhang mit der eosinophilen Substanz gefunden haben, indem er nach Experimenten, die wir noch kurz erwähnen werden, Eosinophilie im Blute neben Amyloidose in den Organen auftreten sah.

Aber auch die von diesem Autor aufgestellte Beziehung unserer Substanz mit Bestandtheilen der weissen Blutkörperchen ist in keiner Weise überzeugend. Viel mehr Beachtung scheint mir jene Anschauung zu verdienen, welche einen Zusammenhang des Amyloids mit Degenerationsproducten der Erythrocyten vermutet. Diesbezüglich war ja schon in der Beobachtung amyloider Entartung von Thrombenmassen ein Hinweis gegeben. Petrone²⁾ glaubte, dass die Ablagerung der Substanz auf einer Inhibition der Gefasswand mit gelöstem und dann veränderten Blutfarbstoffe beruhe. Vor zwei Jahren ist nun Browicz³⁾ auf Grund

1) Die intracelluläre Glykogenreaction der Leukocyten. Zeitschr. f. klin. Med. 1902. 47. Bd. 5. u. 6. Heft.

2) Recherches sur la dégénérescence amyloïde expérimentale. Arch. de méd. experim. 1898. 1. Serie. Bd. X. S. 682.

3) Untersuchungen über die amyloide Substanz. Verhandl. der math.-naturwiss. Klasse der Krakauer Akademie vom 24. April und 1. Juli 1899; Referat Arch. Jahresbericht 1900. Bd. I. S. 340.

sorgfältiger anatomischer Untersuchungen unter Entwicklung neuer Gesichtspunkte dafür eingetreten, dass das Baumaterial für die amyloide Substanz den metamorphosirten Erythrocyten entstamme; die Arbeit, in polnischer Sprache erschienen, ist bisher noch wenig beachtet worden.

Die Untersuchungen wurden vornehmlich an der Leber angestellt. Browicz fand in Blutextravasaten, welche zwischen die abgelöste Capillarwand und die Leberzellen erfolgt waren, die rothen Blutkörperchen zu hyalinen Kugeln und homogenen Schollen verlöthet; diese veränderten Producte konnte er auch im Lumen der intraacinösen Capillaren neben normalen Erythrocyten nachweisen, zumeist wurden sie aber zwischen Gefässwand und den Zellbalken, oder in der Wand mehrschichtiger Gefässe selbst angetroffen. Unter der Wirkung chemischer, die rothen Blutkörperchen alterirender Agentien und Steigerung der Viscosität kommt es durch Verschmelzung der kugeligen Körper zur Bildung grösserer homogener Massen, die sich in ihrer Form dem gegebenen Raume anpassen; die glasigen Membranen wären aus einer Infiltration der Blutgefässwände mit Erythrocyten hervorgegangen. Die rothen Blutkörperchen können selbst in die Leberzellen aufgenommen werden und dort entarten, ohne dass man eine amyloide Degeneration der Letzteren annehmen müsste.

Die Erythrocyten gehen also nach Browicz unter dem Einflusse von Mikrobenproducten chemische Verbindungen ein, aus denen sich die Amyloidsubstanz bildet.

Die Toxine infectiöser Processe führen in der Leber wie an anderen Orten zur Infarcirung des Gewebes mit extravasirten Blutkörperchen, welche unter Erhöhung der Klebrigkeit zusammenfliessen und sich zu den homogenen Gebilden vereinigen, wobei Polymorphie und Polychromatophilie der Erythrocyten, sowie locale Stromverlangsamung den Vorgang beschleunigen. Die metamorphosirten Erythrocyten sind schliesslich an einer Art von Fibrinbildung betheiligt.

Ich möchte an dieser Stelle nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass schon in Rücksicht auf die von Browicz gemachten Befunde Bestimmungen der Viscosität des Blutes bei protrahirter Tuberculose von Interesse wären. Nach Klebs scheint die Injection von Tuberculo—
cidin und den daraus gewonnenen Substanzen eine Einwirkung auf die—
physicalische Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen besitzen, wodurch—
dieselben klebrig werden und daher an Stellen erschwerter Circulation —
leichter zu Stauung und Hämorrhagie Veranlassung geben.

Der von Browicz entwickelte Gedankengang, welcher primär—
Extravasation von Blut mit örtlicher Degeneration desselben supponirt—
bringt die Anschauung, nach welcher eine Vorstufe des Amyloids de—
Organen von entfernter Stelle zugeführt wird, jener, nach welcher de—
Vorgang ein rein localer sein soll, in glücklicher Weise näher, indem e—
das nach seiner Ausscheidung in das Gewebe unter toxischen Einflüsse —
daselbst entartende Blutkörperchen zum Ausgangspunkte nimmt. Für 1

das Auftreten von Amyloid an isolirter Stelle vermag auch diese Theorie allerdings keine hinreichende Erklärung zu geben.

Es handelt sich hierbei um jene selteneren Befunde von localem Amyloid, wie ich selbst einen solchen exquisiten Fall vor mehreren Jahren zu sehen und zu operiren Gelegenheit hatte¹⁾. Er betraf die Beobachtung von streng umschriebener Amyloidwucherung an der linken aryepiglottischen Falte bei einer sonst vollkommen gesunden, damals 57 Jahre alten Frau. Nach der histologischen Untersuchung konnte der Tumor aus einem degenerirten Fibrome hervorgegangen sein, analog dem Auftreten von Amyloid in anderen Neubildungen, wie dies Kyber u. A. gezeigt haben. Für solche Vorkommnisse kann über die Bedeutung rein localer Ursache kein Zweifel sein, ohne dass man aber einen Grund für die Entartung angeben konnte.

Verständlicher erscheinen jene Beobachtungen, bei welchen wenigstens eines von den als nothwendig erkannten Momenten, die Wirkung toxischer Producte, an den betreffenden Krankheitsherden gegeben ist. So erscheint es gerade mit Rücksicht auf unseren Gegenstand interessant, dass das Bindegewebe peripherer Theile von Tuberkelknoten, ebenso wie jenes tuberculos erkrankter Schnenscheiden und Schleimbeutel hyalin degeneriren kann, insbesondere aber, dass Amyloid in sicher tuberculösen Neubildungen von Leisering und Kitt gefunden wurde. Auch Browicz hat in Tuberkeln, die an grossere Blutcapillaren gelagert waren, zerstreute Einlagerungen von Amyloid gesehen. Beobachtungen über den Befund von Tuberkelbacillen in amyloid degenerirten Lymphdrüsen sind meines Wissens nicht bekannt geworden. Der Befund, dass in bereits amyloid degenerirter Leber wiederholt Tuberkelknötchen gesehen wurden, ist, in diesem Zusammenhange ohne Bedeutung.

In der degenerirten Pulpa cariöser Zähne hat vor Kurzem A. Schenk das Vorkommen von geformten Amyloidconcretionen nachgewiesen.

In diesen Fällen haben wir in der Gegenwart destructiver Vorgänge wenigstens eine gewisse Erklärung für die locale Entartung. Vollständig unklar aber bleibt der Vorgang dort, wo ein solcher Hinweis, wie in den Tumoren, fehlt.

Hierfür bedarf es offenbar, wie schon angedeutet, einer anderen Erklärung, als für jene, diffus, über grosse Organgebiete verbreitete Entartung bei chronischer Kachexie, mit der wir uns hier zu beschäftigen haben.

Woher auch das Material, aus welchem das Amyloid aufgebaut wird, stammen mag — darüber, dass der Anstoss zu dem ganzen Prozesse durch **infectiöse Momente**, insbesondere durch die Toxine, welche bei langdauernden Zerstörungsvorgängen und bei Säfteverlusten in Frage kommen, gegeben ist, kann kein Zweifel herrschen, und in dieser Richtung leitet uns auch die experimentelle Forschung.

1) H. v. Schrotter, Ueber das Vorkommen von Amyloid im Larynx. Ber. d. deutschen path. Ges. I. Bd. Berlin 1899.

Vielfache Versuche, den chemisch-pathologischen Zustand nachzuahmen, sind unternommen worden, aber wir werden sehen, dass die Resultate hinsichtlich der künstlichen Erzeugung des Amyloids doch noch inconstant sind.

In diesem Sinne verwendete zuerst Birch-Hirschfeld zu seinem schon im Jahre 1882 ausgeführten Experimente direct den Eiter eines an *Caries tuberosa tibiae* leidenden Kindes, bei welchem Amyloidose der Nieren bestand. Das Exsudat wurde einem Kaninchen subcutan injicirt; das Thier starb nach 6 Wochen und es wurde diffuse Amyloidose der Milz gefunden.

Czerny, dessen wir schon gedacht haben, erzielte bei zwei Hunden, denen er langwierige Eiterungen mit Hülfe von Terpentinjectionen machte, Amyloiddegeneration der Milz und Nieren, wobei er der Meinung war, dass die Entartung unter der Wirkung aseptischer Eiterung zu Stande gekommen wäre. Es kann jedoch, wie bereits Krawkow betonte, kaum einem Zweifel unterliegen, dass bei den Versuchsthieren Czerny's doch auch septische Entzündungsvorgänge bestanden. Wenn die Versuche Czerny's auch hinsichtlich der Methodik und den aus derselben gezogenen Schlussfolgerungen vielfach abweisende Kritik erfuhren, so haben sie doch auf das Studium der ganzen Frage wesentlich anregend gewirkt.

Krawkow, der an einer grossen Zahl von Versuchsthieren, insbesondere an Kaninchen und Hühnern, arbeitete, gelang es ebenfalls Amyloidentartung hervorzurufen; er bediente sich der wiederholten subcutanen Injection von Culturen des *Bacillus staphylococcus aureus*.

Die Thiere magerten hochgradig ab und verloren bis zu 50 pCt. ihres früheren Gewichtes. Der Zeitpunkt bis zum ersten Auftreten der Substanz in den Organen soll im Mittel 21 Tage betragen haben, bei einem Kaninchen trat das Amyloid sehr acut, angeblich schon nach 5 Tagen auf. Mit dem Gifte von Staphylokokken erhielt er negative Resultate, mit wiederholten Injectionen von Culturproducten des *Bacillus pyocyaneus* hatte er jedoch Erfolg.

Die Amyloidose ist nach Krawkow kein Product der Lebensthätigkeit der Mikroben, welche den Organismus fortwährend vergiften und herunterbringen; von diesem Gesichtspunkte aus haben die Abscesse nur soweit eine wichtige Rolle, als sie Herde für die Bacteriengifte bilden, welche den Organismus schädigen¹.

Krawkow's Angaben wurden von Nowak, sowie von Davidsohn² bestätigt. Letzterer fand ebenfalls, dass sich durch künstlich unterhaltene Eiterung typische Amyloidose, besonders um die Gefässe der Milz und Leber erzielen lasse.

Schitschegolow hat bei Hunden durch Terpentin, bei Kaninchen durch Staphylokokken Amyloid erzeugt.

Auch Lubarsch beobachtete nach Anwendung der gleichen Mitte-

¹ Ueber experimentelle Erzeugung von Amyloid. Virch. Arch. 1897. Bd. 15 S. 16

in einer neuen Untersuchungsreihe das Zustandekommen der Entartung, nachdem er sich ursprünglich gegen die Ergebnisse der anderen Autoren aussprechen musste.

Nach Mihajlowitsch kann durch subcutane Einspritzung von Culturen von *Bacillus pyocyaneus* Amyloiddegeneration hervorgerufen werden. Gouget¹⁾ hat dasselbe Resultat durch Injectionen von *Bacillus proteus* in die Vena portae sowie in den Ductus choledochus, Candarelli-Mangari mit *Bacterium termo* erzielt.

Sehr ausführlich beschäftigte sich ferner Maximow mit dem Gegenstande, indem er Experimente ebenfalls an Kaninchen und Hühnern unter vielfach variirten Versuchsbedingungen anstellte. Er benutzte stets möglichst virulente Bouillonculturen von *Staphylococcus aureus*, die den Kaninchen subcutan, den Hühnern in den Brustmuskel 2 mal wöchentlich injicirt wurden. Anfangs stieg die Temperatur bedeutend; bei den folgenden Injektionen wurde die Temperaturreaction trotz der erhöhten Dosen immer unmerklicher und es ist überhaupt erstaunlich, welche grosse Mengen bacteriischen Materiales von den Thieren vertragen wurden.

Eines seiner Kaninchen erhielt innerhalb 102 Tagen im Ganzen 270 ccm der erwähnten Cultur, ohne besonders viel an Gewicht zu verlieren, obwohl es, wie die Section ergab, zu reichlicher Ausbildung von Amyloid in den Organen gekommen war. Die kürzeste Zeit bis zum Auftreten der Entartung betrug 21 Tage. Es wurde ein anatomisches Material von 10 Kaninchen und 25 Hühnern untersucht, wobei er der Färbung mit Methylviolett den Vorzug vor der Jodreaction geben mochte.

Der Standpunkt, den Autor bezüglich Genese der Amyloidsubstanz einnimmt, ist schon oben berührt worden; es möge nur daran erinnert werden, dass die Organzellen nach seiner Anschauung unter der Wirkung der Bacteriengifte primär degeneriren sollen und das Amyloid von deren Protoplasma ausgeschieden wird.

Den Umstand, dass das Gefässsystem an erster Stelle betroffen wird, glaubt Maximow in Uebereinstimmung mit Krawkow u. A. dahin erklären zu müssen, dass die Bacteriengifte hier zuerst angreifen, bevor sie zu den anderen Gewebselementen gelangen.

Allan B. Green, den wir ebenfalls schon genannt haben, will Hyalin als Vorstufe des Amyloids und dieses selbst, durch Injection von *Bacillus staphylococcus aureus* oder von steriler neutraler Peptonlösung bei Hühnern erzielt haben.

Aus neuester Zeit liegen experimentelle Untersuchungen von K. Stephanowitsch²⁾ vor; auch dieser spritzte Kaninchen und Hühnern einmal zwar 2 mal wöchentlich 3 Tage alte Bouillonculturen von *Staphylococcus pyogenes aureus* ein. Schon gegen Ende des ersten Monats

1 Arch. de méd. expér. 1897. 1. Serie Bd. IX. S. 733.

2 Ueber experimentell hervorgerufenes Amyloid der Leber bei localer Entzündung derselben und Resorption der Amyloidsubstanz im Unterhautbindegewebe. Russische med. Rundschau. No. 11. Jahrgang 1902-03.

erreichte die amyloide Entartung der inneren Organe einen hohen Grad. Seine Versuche sind aber vor Allem auch durch die Beobachtung interessant, dass das Amyloid insbesondere nach absichtlich eingeleiteten Entzündungsvorgängen wieder resorbiert werden kann, wobei den Leberzellen selbst eine Hauptrolle zukommt. Aus den bezüglichen Befunden jedoch praktische Consequenzen für den Menschen ziehen zu wollen, wie dies gelegentlich der Discussion über den Vortrag des Autors geschehen ist, erscheint mir schon deshalb nicht angebracht, da wir ja die Entstehungsursachen des Amyloids nicht beseitigen können.

Gegen die Ergebnisse der Experimente von Krawkow haben sich Ziegler sowie Grandy ausgesprochen, indem es ihnen insbesondere zweifelhaft erschien, dass das Amyloid schon im Verlaufe so kurzer Zeit — 3 bis 60 Tagen — auftreten könne. Andere halten die experimentell erzeugte Substanz nicht mit jener am Menschen zu beobachtenden für vollkommen identisch.

Tarchetti¹⁾, der sich als einer der letzten Autoren mit der experimentellen Erzeugung des Körpers beschäftigte, hat negative Resultate erhalten. Er rief bei Hunden Abscesse mit Terpentin, wie seiner Zeit Czerny, hervor; die Thiere magerten im Verlaufe von Monaten hochgradig ab; die Milz war jedoch nur hyperplastisch, führte vielleicht etwas mehr Glykogen, aber kein Amyloid; man kann einwenden, dass bei reiner Terpentininjection die Schädigungen keine genügenden, insbesondere keine solchen sind, wie sie durch bacteritische Momente hervorgebracht werden.

Trotz dieses Misserfolges spricht doch die überwiegende Zahl der obengenannten Experimente dafür, dass insbesondere unter Anwendung der Staphylokokken Amyloidreaction eintreten und hervorgerufen werden kann. Wie aber sieht es mit dem Tuberkelbacillus aus? Hierüber liegen nur zwei Untersuchungen vor.

Bouchard und Charrin²⁾ haben nämlich im Jahre 1888 angegeben, dass sie nach Infection von Kaninchen, nicht nur mit dem Bacillus pyocyaneus, sondern auch mit dem Tuberkelbacillus Amyloid in den Organen, und zwar schon nach ca. 5 Wochen auftreten sahen. Nach Carrière³⁾ führten Einspritzungen von Tuberculin in keinem Falle zu Amyloidbildung.

Liessen jene Befunde von Amyloid in der Umgebung tuberculöser Herde, wie wir sie oben kurz berührt haben, vermuthen, dass insbesondere Infectionen mit Tuberkelbacillen günstige Bedingungen für die Bildung des Amyloids abgeben könnten, so haben die Experimente von Bouchard und Charrin, sowie jene von Carrière ergeben, dass ein Zusammenhang zwischen tuberculöser Infection und der diffusen Amyloidose ent-

¹⁾ Tarchetti, *La degenerazione amiloidea sperimentale*. Clinica med. ital. 1889.

²⁾ Bouchard, Charrin, *Revue de médecine*, Bd. 40, pag. 688.

³⁾ Carrière, *Revue de médecine*, 1897, Bd. 9.

fernter Organe nicht zu Recht besteht. Nun aber tritt diese ja gerade in der überwiegenden Häufigkeit bei dem klinisch als Tuberculose bezeichneten Krankheitsbilde auf, wodurch ein gewisser Widerspruch vorzuliegen scheint. Dieser ist aber nur ein scheinbarer; denn die Verhältnisse werden sofort andere, wenn wir anknüpfend an die, schon im statistischen Theile unserer Arbeit angedeuteten Erwägungen uns vergegenwärtigen, dass die chronische Phthise nicht so sehr eine durch den Tuberkelbacillus, als vielmehr eine durch Mischinfection verursachte Erkrankung ist.

Bezüglich der Zerstörungsprocesse, insbesondere der Cavernenbildung, geht die Meinung fast aller neueren Autoren — ich citire hier namentlich nur v. Weismayr¹⁾ — geradezu dahin, dass diese erst durch die secundäre Infection hervorgerufen werden, wenn auch Cornet den Standpunkt vertritt, dass durch den Tuberkelbacillus allein Höhlenbildung erzeugt werden kann. Zweifellos ist die sogenannte typische Phthise das Product der Mischinfection, und vielfache Untersuchungen haben ergeben, dass hierbei neben dem Bacillus pyocyaneus, dem Bacillus tetragenus und Diplokokken, vor Allem den Strepto- und Staphylokokken eine gewichtige Rolle zufällt und dass es die Stoffwechselproducte dieser sind, welche den localen Gewebszerfall und die nutritiven Schädigungen des Organismus herbeiführen. Haben es nun die oben genannten experimentellen Arbeiten sehr wahrscheinlich gemacht, dass die chronische Resorption bacteritischer Stoffe zur Amyloidose führt, so sind im Verlaufe der tuberculösen Erkrankung hierfür die Bedingungen reichlich gegeben.

In diesem Sinne mag es, unter Hinweis auf den Umstand, dass die secundäre Infection sogar schon zu einer Zeit nachgewiesen werden kann, wo klinisch Tuberculose der Lunge noch kaum festzustellen ist (v. Weismayr u. A.), vielleicht nicht unberechtigt erscheinen, für solche Fälle eine besondere Disposition für spätere Amyloidose anzunehmen. Ausgesprochene Entartung nach relativ kurzem Krankheitsverlaufe könnte einen Rückschluss auf ein sehr frühes Einsetzen intensiver Mischinfection gestatten.

Ein gewisses Missverhältniss mit den experimentellen Erfahrungen würde nur darin bestehen, dass wir dort den Staphylococcus, nach den Erfahrungen bei der tuberculösen Mischinfection den Streptococcus im Vordergrund sehen. Inwieweit aber die Stoffwechselproducte der einen oder anderen Bacterienart, ein bestimmtes Mischungsverhältniss dieser oder eine Beeinflussung derselben durch endogene Zellproducte nothwendig sind, um den Chemismus des Blutes in so bestimmter Weise zu verändern, darüber besitzen wir bisher keinerlei Anhaltspunkte.

Berücksichtigt man noch hinsichtlich der Knochenprocesse, dass jene tuberculöser Provenienz mit ihrem so langwierigen Verlaufe nach unserer

1) Zur Frage der Mischinfection bei der Lungentuberculose. Zeitschr. f. Heilkunde. Neue Folge, Bd. II. 5. Jahrgang. 1901.

Statistik etwa 8 Mal häufiger vertreten sind, als Osteomyelitis chronica aus anderer Ursache, so dürfte gerade dem Zusammentreffen des Tuberkelbacillus mit anderen bacteritischen Derivaten die vorwiegende Rolle bei Entstehung der Amyloidose zukommen.

Wollte man den von Czerny aufgestellten Beziehungen der jodophilen Substanz der Leukocyten zur Amyloidentartung Bedeutung beimessen, so sei schliesslich noch daran erinnert, dass die Reaction nach den Untersuchungen Kammer's bei reiner Tuberculose vermisst, bei jenen Processen aber, bei welchen Mischinfection mit Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken in Frage kommt, regelmässig gefunden wird. Wir haben jedoch bemerkt, dass der Beweis für den ursächlichen Zusammenhang beider Körper nicht erbracht ist und wir daher der Ansicht Czerny's nicht beipflichten konnten.

Wie wir gesehen haben, ist das Ergebniss der experimentellen Versuche noch kein vollkommen befriedigendes.

Wir sind heute wohl in der Lage, die Amyloiddegeneration mit ziemlicher Sicherheit zu erzeugen; wir vermögen aber weder die wirksamen Bacterienproducte zu präcisiren noch können wir die dem Amyloid vorausgehenden Zwischenstufen mit Bestimmtheit angeben. Manches scheint nach den Ausführungen von Browicz für die hamatogene Herkunft der Substanz zu sprechen.

Bezüglich der näheren Ursache sind wir also trotz der vorgenannten mühsamen Arbeiten nur insofern einen Schritt vorwärts gelangt, als es als feststehend erachtet werden kann, dass der Process an die Infection bzw. an die Resorption bacteritischer Producte geknüpft ist. Wir wissen, dass protrahirtes Siechthum, dass insbesondere jene Art chronischer Kachexie, welche die so häufige Schwindsucht der verschiedenen Organe begleitet, zur Amyloidose führt, ohne dass wir aber im Stande waren, diese Beziehungen durch exacte wissenschaftliche Begriffe zu ersetzen.

Schwere Ernährungsstörungen, wie sie z. B. bei langdauernder Stenose des Oesophagus gesetzt werden, geben keine Veranlassung zur Abscheidung dieses Eiweisskörpers. Es müssen fremde Substanzen besonderer Art dem Kreisläufe zugeführt werden, welche dann den geänderten Chemosmus anregen.

Die durch die Thätigkeit des Tuberkelbacillus allein hervorgerufenen Gewebsalterationen stehen in keinem ursächlichen Zusammenhange mit der Entartung. Erst die im Gefolge der tuberculösen Infection sich ausbildenden Zerstörungsvorgänge schaffen den notwendigen Boden. Die **Mischinfection**, welche die Wirkung anderer toxischer Einflüsse ermöglicht, veranlasst vielleicht unter besonderer Bethetheiligung der durch die Strepto- und Staphylokokken erzeugten Gifte und Zerfallsproducte die eigenartige Degeneration. Zu deren Zustandekommen bedarf es aber noch langdauernder Einwirkung und besonders ungünstiger äusserer Umstände.

Die Amyloidose wird somit nach dem heutigen Stande unserer Kenntniss nur indirect durch die Tuberculose hervorgerufen. Ein directer causaler Zusammenhang besteht nicht. Der dem Koch'schen Bacillus und seinen Proteiden zukommende Zerfallsvorgang ist die Verkäsung.

Was wir oben bezüglich Genese des Amyloids bei Phthise gesagt haben, wird wohl auch für die ihr in klinischer Richtung so vielfach ähnliche Actinomykose zu Recht bestehen.

Unsere Erfahrungen sind aber nicht bloss in pathogenetischer Richtung unvollständig; wir besitzen noch keine Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Amyloidose, worauf schliesslich hingewiesen werden möge. Vergleichende Bestimmungen der Stickstoffausscheidung und des respiratorischen Gaswechsels wären von Wichtigkeit und insbesondere auch der Einfluss verschiedener Ernährung auf das Zustandekommen der Amyloidose zu untersuchen.

V. CAPITEL.

Chemie des Sputums.

Von

A. Ott.

Die chemische Untersuchung des Auswurfs hat bisher, ganz im Gegensatz zur mikroskopischen Erforschung, nur wenig wissenschaftlich und practisch verwerthbare Ausbeute gebracht. Der Grund davon liegt einerseits in der Unmöglichkeit, das Secret der erkrankten Lungenpartien rein zu gewinnen. Das Sputum, so wie es uns die Kranken liefern, enthält immer eine beträchtliche Quantität fremder Beimengungen: Secret des Bronchialbaumes, der Nasen- und Rachenhöhle und hauptsächlich Speichel: wir sind nicht in der Lage, diese unerwünschten Zusätze von dem eigentlichen Secret auch nur annähernd zu trennen. Andererseits fehlt es uns an einem brauchbaren Vergleichsobject. Das Secret des normalen Respirationsapparates, das als solches dienen könnte, ist wegen seiner verschwindenden Menge noch nicht Gegenstand chemischer Untersuchung gewesen. Allerdings hat H. Nasse¹⁾ eine Analyse mitgetheilt von 12 g Auswurf, die ein gesunder junger Mann im Laufe von 8 Monaten Morgens durch leises Räuspern entleert hatte; indess, es ist, wie Renk mit Recht betont, zum mindesten sehr zweifelhaft, ob man das als normales Secret betrachten darf. Als Vergleichsobject verbleibt demnach nur entweder das bei anderen Lungenkrankheiten gelieferte Sputum oder der in anderen Stadien der Tuberculose entleerte Auswurf. Namentlich bei letzterer Betrachtungsweise, wenn man den Auswurf von einem und demselben Kranken längere Zeit hindurch untersucht, während Perioden von Besserung und Verschlechterung mit einander abwechseln, dürfte vielleicht noch manches interessante Resultat zu Tage gefördert werden. Bisher ist das nur ganz vereinzelt geschehen.

Die Bestandtheile des tuberculösen Sputums sind nach Hoppe-

¹⁾ Die Bestandtheile des normalen Schleimes der Luftwege. Journ. f. pract. Chemie. Bd. 29. 1843.

Seyler¹⁾ Mucin, Eiweiss, phosphorhaltige Proteide, Peptone, ätherlösliche Substanzen (Lecithin, Cholestearin, Fette), Protagon und anorganische Salze. Bei Anwesenheit von Cavernen finden sich ausserdem noch die bacteriellen Zersetzungsproducte von Proteinstoffen, von Lecithin und von Fett: Ammoniak, Schwefelwasserstoff, niedere und höhere Fettsäuren u. dergl.

Ehe wir auf diese einzelnen Bestandtheile näher eingehen, soll erst die Frage erledigt werden, wie gross der Verlust an Stoffen, die für den Körper werthvoll sind, durch das Sputum ist, und ob man, wie das geschehen, Berechtigung hat, die Cachexie des Phthisikers zum Theil auf dessen Rechnung zu setzen. Es liegen darüber zwei Untersuchungsreihen vor. Renk²⁾ hat bei 3 Schwindsüchtigen mit Cavernen und zwar bei einem 16, bei den beiden anderen je 3 Tage lang, den Gehalt des Auswurfs an festen Bestandtheilen, Mucin, Eiweiss, Fett und Asche bestimmt (Mucin durch Fallen mit Essigsäure; im neutralisirten Filtrat Eiweiss durch Hitzeocoagulation). Die tägliche Sputummenge schwankte nur unerheblich und betrug bei 2 Fällen durchschnittlich 145, beim dritten 82 g. An festen Bestandtheilen waren darin im Durchschnitt enthalten 5–6 pCt., Mucin 2–3 pCt., Albumin 0,1–0,5 pCt., Fett 0,3 bis 0,5 pCt. und Asche 0,8–0,9 pCt. Der mittlere Verlust des wichtigsten Bestandtheiles, des Eiweisses, betrug 0,36 g täglich; er schwankte von 0,15–0,71 g. Der Stickstoffgehalt des Auswurfes war im Mittel 0,75, also etwa 6 pCt. des N-Verbrauches beim hungernden 12,4 N. und 3,8 pCt. von dem des wohlgenährten Menschen 19,5 N. Man muss dabei indess bedenken, dass es sich hier um Maximalwerthe handelt, wie sie sich fast nur bei sehr vorgeschrittenen Phthisikern finden. Lanz³⁾ hat bei 16 Patienten verschiedener Stadien den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt und daraus durch Multiplication mit 6,25 das Eiweiss berechnet. Er fand bei einer Sputummenge, die zwischen 36 und 120 g täglich schwankte und nur einmal 245 g erreichte, im Minimum 0,21, im Maximum 1,7 und im Mittel 0,66 g Stickstoffverlust pro die; letzterer entspricht einer Eiweissmenge von 4,13 g; der Durchschnittsgehalt des Sputums an Stickstoff betrug 0,68 pCt. Das entspricht, ähnlich wie in der Berechnung von Renk, da der Gesamt-N-Umsatz des Phthisikers bei dem reducirten Körperzustand und der meist unzureichenden Ernährung auf etwa 12 g angesetzt werden kann, einem Verlust von 5 pCt. durch den Auswurf. Es ist demnach bei den vorgeschrittenen Fällen von Tuberculose eine gewisse causale Bethheiligung des Auswurfs an der Cachexie nicht von der Hand zu weisen.

1) Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse, bearbeitet von Thierfelder. Berlin 1903. S. 515.

3) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 11, 1875

2) Ueber den Stickstoff- bzw. Eiweissgehalt der Spata bei verschiedenen Lungenkrankheiten und den dadurch bedingten Stickstoffverlust für den Organismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56, 1896.

Gross ist sie ja keineswegs, immerhin aber so bedeutend, dass sie bei exacten Stoffwechselversuchen dringend Berücksichtigung heischt. Bei den in der Literatur vorliegenden Untersuchungen ist es noch kaum geschehen. Ich selbst¹⁾ habe bei einem Stoffwechselversuch an einem Phthisiker des zweiten Stadiums den Sputumstickstoff berücksichtigt und Zahlen gefunden, die zwischen 0,22 und 0,45 täglich schwankten. Diese Schwankungen machen bei Stoffwechseluntersuchungen, bei denen es auf grosse Exactheit ankommt, das Resultat manchmal nicht ganz eindeutig; sie hängen zum Theil wohl von dem verschieden starken Gehalt des Auswurfs an abgestorbenen Gewebebestandtheilen ab; eigentlich dürften diese beim Stoffwechselversuch keine Berücksichtigung finden, da sie nur einfach abgestossen, aber nicht wieder ersetzt werden. Betheiligt am Stoffwechsel sind aber nur Gebilde, die wieder regenerirt werden; also im Sputum der Schleim und die Eiterkörperchen. Bis jetzt steht uns jedoch noch keine Methode zu Gebote, wodurch wir diese letzteren von den Gewebstrümmern trennen könnten.

Von den Arbeiten, die über den Gehalt des Sputums an den einzelnen Bestandtheilen berichten, verdienen die exacten Analysen Biermer's²⁾, die noch der älteren Zeit entstammen, zuerst Erwähnung. Derselbe hat bei 3 weit vorgeschrittenen Phthisikern — Fall No. 3 befand sich 2 Tage vor dem Exitus letalis — den Gehalt des Auswurfs an festen Bestandtheilen, organischen und anorganischen, durch Wasser und durch Alkohol extrahirbaren und in beiden¹ unlöslichen Substanzen bestimmt. Die Resultate giebt nachfolgende Tabelle wieder:

| | 1000 Theile Auswurf enthalten: | | | 1000 Theile Trockensubstanz enthalten: | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------|--------|---|--------|--------|
| | Fall 1 | Fall 2 | Fall 3 | Fall 1 | Fall 2 | Fall 3 |
| Wasser | 959,6 | 878,9 | 882,5 | — | — | — |
| Feste Bestandtheile | 40,4 | 112,1 | 117,5 | — | — | — |
| Organische Substanzen | 33,1 | 102,4 | 108,5 | 918,4 | 913,9 | 923,2 |
| Anorganische Substanzen | 7,3 | 9,6 | 9,0 | 181,6 | 86,1 | 76,8 |
| In Alkohol lösliche Substanzen . . . | 13,7 | 21,2 | 24,5 | 339,4 | 189,0 | 208,1 |
| In Wasser lösliche Substanzen . . . | 6,8 | 14,5 | 13,3 | 168,0 | 129,1 | 113,0 |
| In beiden unlösliche Substanzen | 19,9 | 76,4 | 79,8 | 492,6 | 681,9 | 678,9 |

Biermer betont, was auch Lanz bestätigt, dass das phthisische Sputum im Anfang des Leidens auch in chemischer Beziehung viel Aehn-

1) Ott, Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Eiweissstoffwechsel bei Fiebernden. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 47. 1901.
2) Die Lehre vom Auswurf. Würzburg 1855.

hehkeit mit dem des einfachen Catarrhs hat, während es in späterer Zeit an festen Bestandtheilen und namentlich an Eiweiss reicher wird.

Die organischen Bestandtheile des Auswurfes sind von Bokay¹, eingehend analysirt worden: er bestimmte quantitativ Fette, freie Fettsäuren, Seifen, Cholestearin, Lecithin, Nuclein und Eiweiss. Nach ihm enthalten 1000 Theile Auswurf:

| | Bronchitis bei Typhus abdominalis. | Phthuse, interstielle Pneumonie mit Schrumpfung | Phthuse, Infiltration der rechten Spitze. | Phthuse, vorgerücktes Stadium, Cavernen | Phthuse, vorgerücktes Stadium, kurz vor dem Tode | Phthuse, wie vorhergehende |
|------------------------------|--|---|---|--|--|---|
| Fettsäuren d. Fette . . . | 0,224 | 0,845 | 0,462 | 2,468 | 3,468 | 9,725 |
| freie Fett- säuren | unbedeu- tend | 0,184 | 0,521 | 0,370 | 0,307 | 0,902 |
| Seifen | unbedeu- tend | 0,380 | 0,430 | 0,537 | 0,516 | 3,973 |
| Cholestearin. | unbedeu- tend | 0,4 | 1,617 | 0,172 | 1,160 | 0,141 |
| Lecithin . . | ver- schwindend wenig | unbedeu- tend | 1,543 | } Daten nicht ver- lässlich | 1,165 | 1,245 |
| Nuclein | ver- schwindend wenig | 0,102 | } Daten nicht ver- lässlich | | 0,260 | 0,489 |
| Eiweiss | 0,898 | 2,040 | | 4,430 | 3,455 | 5,115 |
| | Nur Serum- albumin. | vorwiegend Myosin, wenig Serum- albumin, ver- schwindend Globulin. | Serumalbumin und Globulin wenig, ebenso Myosin | Globulin und Serumalbumin Myosin reich- lich, Serum- albumin wenig | Myosin reich- lich, we- niger Globulin und Myosin | Lehr, weniger Serumalbumin und Globulin |

Man sieht in der Tabelle sehr deutlich, wie fast alle Bestandtheile der Schwere der Krankheit folgend in vermehrter Menge ausgeschieden werden. Besonders interessant ist ein Vergleich mit dem rein catarrhalischen Sputum bei Bronchitis, das vom chemischen Standpunkte aus gewissermaassen das allererste Stadium der Tuberculose repräsentirt. Der Fettgehalt des Sputums entspricht nach Verf. im Allgemeinen dem mikroskopischen Bilde, die Fettsäuren sind z. Th. aus dem Fett, z. Th. aus dem Lecithin durch bacterielle Zersetzung entstanden; das Cholestearin entstammt wohl zum grossten Theil den käsigen Herden, Lecithin und Nuclein den Eiterkörperchen. Nucleinbestimmungen hat auch Kossel² gemacht, er fand 0,1–0,33 g taglich.

Die Frage nach dem Vorkommen von Pepton im Sinne Brücke's

1) Zur Chemie der Sputa. Pester med. chir. Presse 1879.

2) Beiträge zur Lehre vom Auswurf. Inaug.-Diss. Berlin 1887.

resp. von peptonbildendem Ferment hat eine Zeit lang zu Controversen Veranlassung gegeben, bis sie durch Stadelmann und seine Schüler endgültig gelöst wurde. Es ist nach Stadelmann¹⁾ wenig wahrscheinlich, dass in der Lunge, die nach Kühne normaler Weise kein Trypsin enthält, nun plötzlich unter pathologischen Verhältnissen ein solches Enzym sich bilden solle. Thatsächlich ist aber in manchen Phthisikersputis Pepton gefunden worden von Escherich²⁾, Fr. Müller³⁾ und Kossel⁴⁾. Bei diesen Untersuchungen sind aber bacterielle Processe, die ebenfalls zur Peptonbildung führen, nicht ausgeschlossen gewesen. Stolnikow⁵⁾, der auch Pepton im Sputum fand, sprach es schon entschieden als Fäulnisproduct an. Stadelmann hat die Untersuchungen mit besonderer Vorsicht wiederholt. Sputum von Phthisikern lieferte ihm nie Pepton, wohl aber nach Fibrinzusatz und 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank nicht nur Pepton, sondern auch weitergehende Zersetzungsproducte, u. a. den Bromkörper und Tyrosin. In 2 Fällen, in denen es auch hier, wenn auch nur unter grossen Schwierigkeiten, gelang, bacterielle Processe vollständig auszuschliessen, blieb das Resultat ebenfalls negativ. In diesem Falle beweisen nach Stadelmann die negativen Resultate mehr als die positiven; denn wenn ein trypsinartiges Ferment vorhanden gewesen wäre, hätte es in jedem Fall im Brutschrank wirksam sein müssen. Stoffregen⁶⁾, der später unter Stadelmann's Leitung arbeitete, fand in dem Sputum von 10 Phthisikern ebenfalls nie Pepton.

Der kohlehydratartige Bestandtheil des Sputumschleimes ist, wie Fr. Müller⁷⁾ durch langwierige und mühsame Untersuchungen bewiesen hat, Glukosamin.

Bonardi⁸⁾ will durch Alkoholextraction aus dem Sputum organische Substanzen gewonnen haben, die zu der Klasse der Leukomaine gehören die in physiologischer, chemischer und krystallograpischer Hinsicht genau charakterisirt sind. Ausserdem fand er noch andere Substanzen unbekannter Natur, die er mit Glycerin isoliren konnte. Beide Substanzgruppen wirken sehr energisch auf den Menschen ein, die ersteren heftiger als die letzteren. Jacobsohn⁹⁾ hat nach dem Brieger'schen Verfahren ebenfalls, wenn auch in ziemlich geringer Quantität, Stoffe dargestellt, die

1) Untersuchungen über Fermentgehalt der Sputa. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 16. 1889.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 36. 1885.

3) Nach Kossel, l. c.

4) l. c.

5) St. Petersb. med. Wochenschr. 1878.

6) In.-Dissert. Dorpat 1891.

7) Zeitschr. f. Biol. Bd. 42. 1901.

8) Nuove ricerche chimiche e biologiche sui veleni contenuti negli sputi e nei visceri tubercolosi. Arch. ital. di clin. med. XII. 1891; nach Schmidt's Jahrb.

9) Inaug.-Diss. Berlin 1889.

eine giftige Wirkung auf den thierischen Organismus ausüben, ohne dieselben jedoch näher charakterisiren zu können.

Die Myelinformen, die auch im phthisischen Auswurfe namentlich im Anfangsstadium, wenngleich nur selten, vorkommen, und die man früher für Schleim aus Becherzellen oder für myelme Degeneration der Alveolar-epithelien gehalten hat, bestehen nach den Untersuchungen von Schmidt¹, die von Fr. Müller² bestätigt wurden, der Hauptsache nach aus Protagon neben geringen Mengen von Cholestearin und Lecithin. Sie entstammen nur dem Bereich der Luftröhren- und Bronchialschleimhaut.

Pouchet³ hat durch eine complicirte Behandlung aus tuberculösen Lungen sowohl wie aus dem Sputum eine kohlenhydratähnliche Substanz von der Formel $C_{12}H_{18}O_9$ dargestellt; die Substanz reducirt Fehling'sche Lösung erst nach langem Kochen in geringem Grade; sofort dagegen nach dem Behandeln mit Saure, wonach auch starke Rechtsdrehung auftritt. Aus gesunden Lungen konnte die Substanz nicht gewonnen werden. Landwehr hält sie für dieselbe Substanz, die von ihm als thierisches Gummi bezeichnet wurde. Nach den Untersuchungen von Folin⁴ und anderen existirt jedoch ein thierisches Gummi nicht, wohl aber sind stickstoffhaltige Körper, die im Allgemeinen die von Landwehr beschriebenen Eigenschaften zeigen, aus verschiedenen Glykoproteiden, speciell aus Mucin dargestellt. Der grössere Gehalt von Mucin in der tuberculösen Lunge gegenüber der gesunden, würde das Fehlen von Pouchet's Substanz in der gesunden Lunge wohl zu erklären im Stande sein. Folin hält übrigens das thierische Gummi direct für eine Mucinalbumose, während nach Fr. Müller⁵ es noch kaum an der Zeit sein dürfte, es als einheitlichen und gut charakterisirten Körper aufzufassen und eine Formel dafür aufzustellen.

Das Vorkommen von Cellulose im tuberculösen Sputum behauptet Freund⁶. An und für sich wurde das nichts besonders Auffallendes sein, da der Mensch unter den heutigen Culturverhältnissen oft reichlich Gelegenheit hat, cellulosehaltigen Staub einzuathmen, der dann natürlich z. Th. mit dem Auswurf wieder erscheinen muss. Näheres über diese Frage siehe im Capitel „Organchemie“.

Vom Fettgehalt des tuberculösen Sputums war schon weiter oben mehrfach die Rede. Die angeführten Zahlen ergeben, dass der Gehalt an Fett, namentlich in den späteren Stadien, ein recht beträchtlicher ist. Bück⁷ fand bei 5 Kranken folgende Werthe:

1 Herkunft und chem. Natur der Myelinformen des Sputums. Berliner klin. Wochenschr. 1898.

2) Ibid. Zusatz.

3 Sur une substance sucrée retirée des poudrons et des crachats phthisiques. Comptes rendus. T. 96. 1883.

4, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 23. 1897.

5 Zeitschr. f. Biologie. Bd. 42. 1901.

6 Wiener med. Jahrbucher. 1886.

7 Ueber den Fettgehalt des tuberculösen Sputums. In.-Diss. Würzburg 1888.

1. 470 g Sputum in 6 Tagen.

| | |
|-----------------------------|------|
| Neutralfette | 4,13 |
| Cholestearin | 0,07 |
| Höhere Fettsäuren | 0,24 |

Ausserdem Ameisen- resp. Essig-
säure in geringen Mengen.

2. 310 g Sputum in 3 Tagen.

| | |
|-----------------------------|-------|
| Neutralfette | 2,793 |
| Cholestearin | 0,032 |
| Höhere Fettsäuren | 0,154 |

3. 350 g Sputum in 3 Tagen.

| | |
|-----------------------------|-------|
| Neutralfette | 0,815 |
| Cholestearin | 0,035 |
| Höhere Fettsäuren | 0,145 |

4 und 5. 395 g Sputum in 8 Tagen.

| | |
|-----------------------------|-------|
| Neutralfette | 1,026 |
| Cholestearin | 0,054 |
| Höhere Fettsäuren | 0,12 |

Nur frisches Sputum wurde analysirt, Fall 1 bis 3 hatten Cavernen. die beiden übrigen waren leichtere Fälle, der Auswurf von diesen wurde zusammen verarbeitet. Es geht daraus hervor, dass der Fettgehalt des Sputums mit dem Umsichgreifen der Krankheit ziemlich gleichen Schritt hält. Jacobsohn¹⁾ hat bei 6 Phthisikern, über deren Krankheitsstadium leider nichts Näheres mitgetheilt ist, sowie bei einem Fall von Phthisis florida z. Th. eine Reihe von Tagen hindurch das Fett bestimmt und dabei Zahlen gefunden, die bei den ersteren zwischen 0,08 und 1,6 g täglich schwanken. Der Gehalt des Fettes an Seifen war im Mittel 14,76 pCt., an höheren Fettsäuren 15,79 pCt., an wasserlöslichen Fettsäuren 0—10 pCt. Der Schmelzpunkt des Fettes schwankte zwischen 40 und 44°, war also im Allgemeinen gleich dem des menschlichen Fettes. Das Rohfett enthielt ferner 13,58 pCt. Lecithin und 10,49 pCt. Cholestearin: beinahe der vierte Theil desselben bestand also aus Substanzen, die nicht Fett sind. Auf den Gehalt an Lecithin war es wohl auch zurückzuführen, dass die Aetherextracte des phthisischen Sputums entgegen denen bei anderen Krankheiten, speciell bei Bronchitis foetida nur geringe Neigung zur Krystallisation zeigten. Vergleichende Untersuchungen mit reinem Eiter, der im Verhältniss zur Trockensubstanz viel mehr Fett enthält, sowie der Umstand, dass der Eiter chronischer Processe, der zahlreiche degenerirte Zellen enthält, einen viel höheren Fettgehalt zeigt, als der Eiter acuter Processe mit vielen jungen Zellen, berechtigen zu dem Schlusse, dass der Fettgehalt des Sputums an die Anwesenheit von Eiterkörperchen in demselben geknüpft ist und dass die Menge des Fettes ausser von der Anzahl auch von dem Alter der Körperchen abhängt.

1) Beiträge zur Chemie des Sputums und des Eiters. In.-Diss. Berlin 1889.

Von Coppen-Jones¹⁾ ist im Auswurf Tuberculöser ein eigenartiges Gebilde beschrieben worden, das er als Auflagerung einer noch nicht näher erkannten chemischen Substanz auf elastische Fasern erklärt. Diese Auflagerungen sind nach Engel²⁾ trotz ihrer mikroskopischen Aehnlichkeit damit, weder Mucin noch Myelin, sondern Fett, das sich aus der verkasenden Tuberculosemasse gebildet hat. Merkwürdiger Weise spielt die Quantität des in der Lunge entstehenden Fettes hier keine Rolle; denn die Sputa, welche die betreffenden Gebilde zeigten, waren keineswegs besonders fettreich; wohl aber zeigte das Fett in diesen Fällen einen sehr hohen Schmelzpunkt, 62°, 65° und 70°. Nur Fett von so hohem Schmelzpunkt kann sich nach Verf. in der genannten Weise organisiren und dementsprechend finden sich die Coppen-Jones'schen Gebilde hauptsächlich bei solchen Formen von Tuberculose, bei denen eine langsame Abstossung käsiger Massen vor sich geht, da hier die Bildung eines solchen Fettes begünstigt wird. Vollständig beweisend erscheinen mir diese Deductionen von Engel keineswegs. Die Bildung von Fetten mit so hohem Schmelzpunkt kommt sonst im Körper nicht vor, ausgenommen bei der Leichenwachsbildung. Gerade der Umstand, dass sich die Gebilde in sonst fettarmen Sputen vorzugsweise finden, lässt daran denken, dass der Aetherextract, dessen Schmelzpunkt Engel bestimmte, nur zum Theil aus Fett bestand, daneben aber noch andere aetherlösliche Substanzen, die den Schmelzpunkt in die Höhe trieben, enthielt. Dafür spricht auch die Thatsache, dass die genannten Gebilde unter dem Mikroskop weder in heissem Alkohol noch in Aether sich völlig lösten. Demgegenüber will der Einwand Engel's nicht viel besagen, dass es sich hier um feste Fette gehandelt habe, die den üblichen Lösungsmitteln gegenüber eine grössere Resistenz zeigen sollen. In siedendem Alkohol und Aether lösen sich, namentlich bei etwas längerer Einwirkung — Engel liess heissen Alkohol 1—2 Stunden einwirken —, alle Fette vollständig.

Von anorganischen Bestandtheilen enthält der Auswurf nach von Jaksch³⁾:

1. Chloride: Chlornatrium und Chlormagnesium.
2. Phosphate: Phosphorsaures Natron, phosphorsauren Kalk und phosphorsaure Magnesia.
3. Sulfate: Schwefelsaures Natron und schwefelsauren Kalk.
4. Kohlensäure Salze: Kohlensaures Natron, kohlensauren Kalk und kohlensaure Magnesia.
5. In einzelnen Fällen phosphorsaures Eisenoxyd.
6. Kieselsaure Salze.

Nach unseren heutigen Kenntnissen ist eine derartige Vertheilung der Basen und Säuren auf einander noch recht willkürlich und giebt keine Gewähr, dass sie den Thatsachen entspricht.

1) Ueber einen neuen, bei Tuberculose häufigen Fadenpilz. Centr. f. Bact. 1893.
 2) Ueber Fettorganisation im tuberculösen Sputum. Zeitschr. f. Tub. Bd. 2, 1901.
 3) Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. Berlin und Wien 1901. S. 176.

Eine ausführliche Aschenanalyse von 2 Fällen giebt Bamberger¹⁾. Danach enthalten 100 Theile Auswurf:

| | Chronische Lungen-tuberculose. | Acute tuber-culöse In-filtration. |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| Wasser | 94,55 | 93,38 |
| Organische Substanz | 4,67 | 6,88 |
| Anorganische Salze | 0,78 | 0,74 |
| 100 Theile Salze enthalten. | | |
| Cl | 35,78 | 33,40 |
| SO ₃ | 0,70 | 0,80 |
| P ₂ O ₅ | 13,05 | 14,15 |
| K ₂ O | 24,07 | 19,99 |
| Na ₂ O | 27,90 | 31,69 |
| Phosphorsaurer Kalk | 1,63 | 4,32*) |
| Phosphorsaures Eisenoxyd . | 0,09 | 0,141 |
| Phosphorsaures Magnesia . | 1,20 | — |
| Kohlensauren und schwefel-sauren Kalk u. Magnesia | 1,74 | 0,22 |
| Kieselsäure | 0,9 | 0,3 |

*, Phosphorsaurer Kalk und Magnesia.

Vergleichend mit den Resultaten bei anderen Krankheiten, speciell bei Pneumonie und Bronchitis, stellt Bamberger zwei Auswurfstypen einander gegenüber, das katarrhalische und das entzündliche. In den entzündlichen fehlt die an Alkalien gebundene Phosphorsäure, das Verhältniss von Na₂O zu K₂O ist wie 15 : 41, SO₃ macht mehr als 8 pCt. der gesammten Salze aus. Beim katarrhalischen Sputum hingegen beträgt die an Alkalien gebundene Phosphorsäure 10 – 14 pCt. aller Salze. Natrium ist erheblich mehr vorhanden als Kali, durchschnittlich im Verhältniss von 31 : 20, und die SO₃ schwankt zwischen 0,6 – 1,2 pCt. Chlor findet sich in beiden Sputumarten in ziemlich gleicher Menge.

Parada²⁾ hat den Auswurf von 3 Phthisikern auf seinen Gehalt an CaO und MgO untersucht und fand Tagesmengen von 0,0039 bis 0,0412 CaO und 0,0024 bis 0,048 MgO. Zwischen der Ausscheidung beider Basen besteht gar kein Parallelismus. In der Mehrzahl der Fälle war der Auswurf reicher an Calcium als an Magnesium, viermal dagegen war das Verhältniss ein umgekehrtes. Auch bei denselben Kranken wechselten die Mengen der ausgeschiedenen beiden Basen von Tag zu Tag, immerhin sind dieselben im Vergleich zur Ausscheidung durch den Harn unter allen Umständen recht beträchtlich. Leh³⁾ fand einmal in

1) Beitrag zur Lehre vom Auswurf. Würzburger med. Zeitschr. 2. Bd. 1885 31.

2) Beiträge zur Kenntniss des specifischen Gewichtes und der Aschenbestandtheile des Auswurfs. Medic. naturwiss. Mitt. Koleszvar 1899.

3) Ott, Zur Kenntniss des kalk- und Magnesiumstoffwechsels beim Phthisiker. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 70, 1901.

15.9 Trockensubstanz eines Sputums, das in 4 Tagen entleert worden war, 0.064 CaO und 0.008 MgO.

Die Reaction des frischen unzersetzten Sputums ist natürlich stets alkalisch; nur wo es bereits in der Lunge zu bacterieller Zersetzung gekommen ist, wie das namentlich in Cavernen vorkommt, wird ein sauer reagirender Auswurf entleert.

Das specifische Gewicht des tuberculösen Auswurfs schwankt nach Kossel¹⁾, zwischen 1008 und 1026 und beträgt im Mittel 1013; dasselbe ist im Allgemeinen abhängig von der Zahl der Leukocyten. Die Bestimmung des specifischen Gewichts, die an und für sich bei der verschiedenartigen Consistenz des Sputums undurchführbar erscheint, wird dadurch möglich, dass, wie Fr. Müller gefunden hat, das Sputum durch Erwärmen auf etwa 60° und nachfolgendes Schütteln sich in eine ganz homogene Masse verwandeln lässt. Anscheinend tritt hierbei eine Zerlegung des Mucins ein, wie es Kossel durch Versuche an anderen mucinhaltenen Flüssigkeiten wahrscheinlich machen konnte. Parádi²⁾ fand für das specifische Gewicht ähnliche Zahlen wie Kossel, 1004 bis 1017. Wie er indessen sehr richtig bemerkt, steigt und fällt dasselbe nicht nur mit der Menge der Leukocyten, sondern überhaupt mit dem Gehalt an festen Bestandtheilen.

An sich hat das Sputum keinen Geruch, ein solcher tritt nur dann auf, wenn Zersetzungserscheinungen auftreten. Den von Rosenbach³⁾ bemerkten eigenartigen specifischen Geruch des Phthisikers und seines Sputums haben andere Autoren nicht constatiren können.

Die Färbungen, die der Auswurf zeigt, können auf verschiedene Weise zu Stande kommen. Häufig findet sich grüne Färbung, von dem leicht gelblich-grünen Ton der meisten eitrigen Sputa, bis zur völlig grasgrünen Farbe. Die erstere ist nach Strubing⁴⁾ durch Veränderung des Blutfarbstoffes, der in geringer Menge beigemischt war, bedingt. Grasgrünes Sputum kann bedingt sein entweder durch Vorhandensein grosserer Mengen von oxydativ veränderten Farbstoff des Blutes, wie das namentlich bei der käsigen Pneumonie nicht selten vorkommt, oder durch Biliverdin bei Complication mit Icterus, oder endlich, was Rosenbach⁵⁾ bereits angenommen, durch Frick⁶⁾ aber erst exact nachgewiesen wurde, durch einen grünen Farbstoff bildenden Bacillus. In diesem Falle wird, im Gegensatz zu den andern, das Sputum meist farblos entleert und nimmt erst nach einem oder mehreren Tagen durch Infection die Farbe

1) l. c.

2) l. c.

3) Munch. med. Woch. 1902.

4) Ueber Husten und Auswurf. Deutsche Klinik von v. Leyden und Klempner. Bd 4.

5) Berl. klin. Wochenschr. Bd 1

6) Bakteriologische Mittheilungen über das grüne Sputum und über die grünen, Farbstoff bildenden Bacillen. Virch. Arch. Bd. 116, 1889.

an. Combemale und François¹⁾ beobachteten allerdings auch hierher gehörige Fälle, bei denen das Sputum gleich grün entleert wurde, bei denen also die Infection schon in der Lunge stattgefunden hatte. Der Farbstoff, dessen Natur noch nicht näher bekannt ist, löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Aether. Durch eingeathmete Farbstoffe kann das Sputum natürlich alle möglichen Farben annehmen, schwarz durch Kohle, roth durch Eisenoxyd, blau durch Ultramarin u. dergl. Besondere Beachtung verdient, wie Strübing²⁾ hervorhebt, dass diese Stoffe sich in der Lunge ablagern und später, auch wenn inzwischen die Arbeit sistirte, bei destructiven Processen der Lunge wieder zum Vorschein kommen können.

1) Contribution à l'étude du crachat vert. Compt. rend. soc. biol. Paris. Bd. 42, 1890.

2) l. c.

Anmerkung bei der Correctur. Ganz neuerdings betont auch Wanner (Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 75. 1903), der unter Fr. Müller's Leitung arbeitete, die von uns bereits hervorgehobene Nothwendigkeit häufigerer chemischer Untersuchung des Sputums. Er hat Eiweiss, Albumosen, Reststickstoff und Mucin quantitativ bestimmt und bei Phthise 0,203 bis 0,840 pCt. Eiweiss, 0,124 bis 0,513 pCt. Albumosen, 0,128 bis 0,183 pCt. Reststickstoff, 0,785 bis 0,789 pCt. Mucin gefunden (alles berechnet auf 100 ccm feuchten Sputums). Die Untersuchungsmethodik, vermittels deren es ihm gelang, das Sputum von Speiseresten, Epithelien u. dgl. zu befreien, muss im Original nachgesehen werden. Er schliesst aus seinen Untersuchungen, dass der Eiweissgehalt des Sputums bei Phthise aus den lädirten Stellen der Lunge stammt und zwar um so grösser ist, je ausgedehnter diese sind. Jeder Eiweissgehalt, der über eine schwache Opalescenz hinausgeht, ist nach ihm als Zeichen von Entzündung zu betrachten; das ist gelegentlich zur Differentialdiagnose zwischen Bronchitis chronica und Phthise zu verwerthen. Die Albumosen, die Verf. im Gegensatz zu Stadelmann und seinen Schülern fand, entstehen nach ihm theils durch Bacterienwirkung, theils durch autolytische Vorgänge aus dem Eiweiss, der Reststickstoff durch noch weitergehende Spaltung des Eiweissmoleküls. Der Mucin-gehalt des phthisischen Sputums ist im Allgemeinen geringer als der bei Bronchitis chronica und Pneumonie.

VI. CAPITEL.

Chemie des Blutes.

Von

W. von Moraczewski.

Ueber die Zusammensetzung des Blutes bei Tuberculose giebt es recht wenige Arbeiten. Man darf fast sagen, dass das Blut der Tuberculosen an und für sich in den seltensten Fällen Gegenstand der Untersuchung gewesen ist. Die Angaben, welche man über die Blutbestandtheile findet, sind enthalten in Aufsätzen, welche ganz andere Ziele verfolgen und nur zufälliger Weise auch das Blut der Tuberculosen für ihre Untersuchung verwenden.

Dieses findet seine Erklärung darin, dass der Zustand der Tuberculosen es verbietet, grössere Blutmengen ihnen untersuchungshalber zu entziehen. Andererseits ist der Procentsatz der Tuberculosen so bedeutend, dass bei jeder Arbeit, welche am klinischen Materiale vorgenommen wird, ein gewisser Theil auf Tuberculose entfällt. Letztere Angaben sind aber deshalb weniger maassgebend, weil sie planlos und aufs Gerathewohl zusammengestellt sind und weil dabei von einer Anordnung des Stoffes keine Rede ist.

Gerade diese Ordnung aber und ein System in der Untersuchung sind bei Tuberculose von besonderer Wichtigkeit, denn die Krankheit hat so viele Formen und einen so langen Verlauf, dass zwei Analysen, an denselben Menschen ausgeführt, einen grosseren Unterschied der Resultate zeigen je nachdem wir im Anfange oder am Ende der Krankheit das Blut untersuchen als man ihn überhaupt zwischen Blutanalyse verschiedener Krankheiten antrifft.

Es giebt wohl selten eine Erkrankung, welche durch ihren langsamen Verlauf und mannigfache Symptome so viel beitragen könnte zur Kenntniss der Blutzusammensetzung wie die Tuberculose. Sie ist sozusagen eine auf lange Monate ausgedehnte Infectionskrankheit, und man darf wohl vermuthen, dass die systematische Blutuntersuchung Resultate ergeben würde, welche man bei taglicher Blutuntersuchung bei Pneumonie z. B. antreffen würde. Hier liegt also eine Gelegenheit, wie selten in das Wesen der Veränderungen einzudringen.

Andererseits muss zugegeben werden, dass keine Erkrankung so viel Complicationen, welche auf die Zusammensetzung des Blutes einwirken, unterliegt, wie die Tuberculose. Das Fieber bleibt an und für sich eines der wichtigsten Factoren der Blutmischung, die Blutverluste sind nichts weniger als unbedeutend, die Schweisse, die Durchfälle, das Imbetteliegen, der Appetitmangel u. s. f. sind jedes befähigt, in der Zusammensetzung des Blutes wichtige Aenderungen zu machen, geschweige denn im Falle, wo sich diese Umstände anhäufen.

Dank der Untersuchung von Grawitz¹⁾ glauben wir, dass die Tuberculose in drei Stadien verläuft. Die erste Periode zeigt meistens die Symptome der leichten Anämie und hier treten diese Veränderungen im Blute, welche mit sonstigen Anämien angetroffen werden, combinirt mit solchen auf, welche die acuten Infectiouskrankheiten begleiten. Wir dürften also eine Verarmung an festen Bestandtheilen, eine Verdünnung des Blutes ohne eine relative oder absolute Vermehrung der diffusiblen Salze erwarten. Zuweilen ist in dem Stadium auch der Faserstoff vermehrt und wenn die Analogie mit der Chlorose weiter geführt werden sollte, so dürften wir eine normale Färbung der Blutzellen erwarten. Hier wäre am Platze das Verhalten der Kali- und Calciumsalze mit dem bei Chlorose und Pneumonie oder Typhus zu vergleichen. — Das zweite Stadium der Erkrankung bietet das Bild einer Eindickung des Blutes und hier ist die Analogie mit dem Befunde bei Cholera²⁾ am deutlichsten. Die überzähligen rothen Blutkörperchen sollen normal gefärbt sein, die Vermehrung der festen Bestandtheile betrifft hauptsächlich die organischen Theile, wogegen die leicht diffusiblen Salze relativ sparsam vertreten sind. Wenn man diese Veränderungen im Auge behält, dürfte man andere als specifisch für die Tuberculose halten. — Das dritte Stadium ist ein Verfall der Kräfte, eine Verarmung der Gewebe, eine allgemeine Cachexie und dementsprechend ist der Blutbefund mit dem bei Anaemia gravis und Carcinoma zu vergleichen. Thatsächlich waren auch im Blut sehr herabgekommener Tuberculöser Zeichen der perniciosen Anämie beobachtet. Hier ist also die Ueberfärbung der Zellen, eine abnorme Verarmung an festen Bestandtheilen, eine Anhäufung von diffusiblen Salzen im Blute zu erwarten.

Alle die genannten Veränderungen bieten noch nichts Charakteristisches für Tuberculose, denn sowohl bei malignen Neubildungen, wie bei schweren Anämien findet man die Veränderung der Blutmischung, welche in Folge der Verarmung an organischen Theilen auftritt.

Charakteristisch wäre das Auffinden von Cellulose, welche Freund³⁾ (nicht aber Nishimura⁴⁾) im Blute der Tuberculösen gefunden hat, und

1) Grawitz, Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1347.

2) Carl Schmidt, Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig und Mitau 1850.

3) E. Freund, Medic. Jahrbücher. 1886. S. 335.

4) T. Nishimura, Arch. f. Hyg. Bd. 21. S. 168. 1894.

welche mit der amyloiden Degeneration vielleicht in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Dieses sind die allgemeinen Gesichtspunkte, die sowohl bei Betrachtung fremder Analysen, wie bei Vornahme selbständiger Untersuchung im Auge zu behalten wären, wenn man nicht zu den bereits vorliegendem Material neues zufügen will, welches an Werth verliert, weil man die notwendige Angabe der näheren Bezeichnung der Erkrankung nicht findet.

Historisches.

Die Tuberculose war eine längst bekannte Krankheit und so finden wir in der Zeit, wo Blutuntersuchungen verhältnissmässig häufiger als jetzt gemacht wurden, oft Erwähnung über Blutbefunde bei Lungenschwindsucht, welche allerdings meistens mit mangelhaften Methoden gewonnen waren, oder arm an uns interessirenden Einzelheiten sind. Die berühmten Arbeiten von H. Nasse¹ und Magendie² enthalten nichts, was einen Beitrag zu der uns interessirenden Frage bringen würde. Die englischen Werke von Ch. T. Thackrah und T. G. Wright³ und von H. Ancell⁴ enthalten wenige Bemerkungen. So wird von letzterem Verfasser Reid Clanny⁵ citirt, welcher bei Tuberculose viel Wasser, wenig Albumen, wenig Salze und viel Farbstoff gefunden haben will. Dabei soll die Farbe hellroth gewesen sein. Es scheint danach, dass die Beobachtung an einem Kranken der dritten Krankheitsperiode gemacht worden war. So ist auch in den Untersuchungen von Andral et Gavarret⁶ bei Tuberculosen Faserstoffvermehrung beobachtet worden, die mit der Tuberkelbildung „gleichem Scharf halt und nur bei der Colliquation wieder abnimmt“. Es sind im ersten Stadium 4 pM. Faserstoff, im zweiten 4,5 pM., im dritten 5—6 pM., im höchsten Marasmus abnehmend bestimmt worden. Die Mengen wurden mit der bei Pneumonie vorkommenden verglichen und geringer gefunden.

Die rothen Blutkörperchen fanden die Autoren immer im Abnehmen begriffen, aber nie sollen die Zahlen so tief stehen wie bei der Chlorose.

Die festen Stoffe des Serums schwanken zwischen 64—94 pM., das Wasser zwischen 784—845 pM.

Wie man daraus ersieht, ist auch hier zwischen verschiedenen Stadien der Erkrankung unterschieden worden, wenngleich die Unterschiede der nothigen Scharfe entbehren.

1, H. Nasse, Das Blut. Bonn 1836.

2 Magendie, Vorlesungen über das Blut. Deutsch von Gustav Krupp. Leipzig 1839.

3) An inquiry into the nature and properties of the blood etc. Ch. T. Thackrah revised bei T. G. Wright. London 1834.

4, Henry Ancell, The blood etc. London 1839/40. Deutsch von Posner. Leipzig 1844

5) Frorieps Notices. Bd. 29. No. 8.

6) Andral et Gavarret, 1840. Deutsch von Dr. A. Walter. Nordlingen 1842.

Fr. Simon¹⁾ signalisirt eine Vermehrung des Fettes und des Cholestearins im Blute der Lungenschwindsüchtigen neben einer Verminderung des Blutcaseïns (Globulin).

Der gleichen Meinung ist Dr. Rösch²⁾, welcher einen Fall von Tuberculose beschreibt, wo das Blut sehr reichlich Fett enthalten sollte. Das Serum reagirte „kalisch“ und zeigte das spec. Gew. von 1027. Bei der Gelegenheit werden Riecke³⁾, Sion⁴⁾ und Zaccarelli⁵⁾ citirt, welche ähnliche Befunde angeben.

Vereinzelte Angaben trifft man über das Blut bei Harrison⁶⁾, welcher im Blute der Tuberculösen wenig Eisen und Farbstoff findet. Thomas Balman⁷⁾, dessen Untersuchungen das Blut scrophulöser Kinder umfassen und wo keine Verminderung des Faserstoffs verzeichnet wird, signalisirt deutliche anämische Veränderungen etwa den dem ersten Stadium nach der Auffassung von Grawitz entsprechend. — Das wichtigste Ergebniss auf dem Gebiete der Blutuntersuchung waren die Arbeiten von Bequerel und Rodier⁸⁾, welche in sich die früheren Arbeiten von Lecanu, Andrial und Gavarret vereinigten und die vollständigsten Untersuchungen über das Blut bei Tuberculose lieferten. Diese bedeutende Arbeit wurde durch Dr. Eisenmann ins Deutsche übertragen und mit Bemerkungen versehen. — Bald danach veröffentlichten Bequerel und Rodier⁹⁾ weitere Untersuchungen über die Lungentuberculose, wo sie zwei Stadien der Krankheit getrennt betrachten, in dem ersten keine Veränderung, in dem zweiten die für Anämie charakteristischen aufstellen.

Legrand¹⁰⁾ verglich die Blutbefunde bei Scrophulose mit denen bei Tuberculose und fand das Albumen constant vermindert und bei Scrophulose die Veränderungen bedeutender als bei Tuberculose, was mit der Beobachtung Balman's sich decken würde. — 1850 erschien die berühmte Untersuchung des Blutes von Schmidt, welche unübertroffen in ihrer Vollkommenheit, leider keine Angaben über tuberculöses Blut enthält und nur als Vergleich der Aenderungen dienen kann.

Seither sind die Blutuntersuchungen sehr selten, bis in den achtziger Jahren die Schule von Dorpat unter der Leitung von Al. Schmidt neue Beiträge gebracht hatte. Die meisten dieser Arbeiten hatten als Gegenstand die Kenntniss der Mineralbestandtheile des normalen Blutes und nur wenige [Neubert¹¹⁾ etc.] befassen sich mit der Frage, welche uns

1) Simon, Buchner's Repetit. Bd. 18. Heft 3.

2) Rösch, Haeser's Archiv. Bd. 4. Heft 2. 1842.

3) Riecke, Corresp.-Blatt d. württenb. ärztl. Vereinigung. Bd. 7. H. 2.

4) Sion, Lancette française. 1835. No. 49. 50.

5) Zaccarelli, Omodei Annal. Univers. 1835. Aprile. Maggio.

6) Harrison, Lond. med. Gaz. V. 26. p. 918.

7) Th. Balman, Researches a. observat. on scrofulous disease etc. London 1852.

8) Bequerel et Rodier, Gaz. méd. de Paris. No. 47. 51. 1844.

Eisenmann, Unters. üb. die Zusammensetzg. des Blutes. Erlangen 1845.

9) Bequerel et Rodier, Gaz. méd. de Paris. No. 26. 1846.

10) Legrand, Rev. méd. Sept. 1848.

11) Neubert, Dissert. Dorpat 1889.

angeht. Dann waren es die Arbeiten von von Jaksch und seiner Schule, von Ernst Freund und von von Limbeck, Biernacki, Grawitz, welche das meiste Material lieferten. Mit wenigen Ausnahmen sind die Angaben nur als rohes Material aufzufassen, ebenso wie die vielen Untersuchungen von Blutalkalescenz, Blutdicke etc., welche eine lange Reihe von Zahlen geben, aus der man die uns angehenden Angaben auswählen muss. Im Jahre 1893 erschien die oben erwähnte Arbeit von Grawitz und seit dieser Zeit ist ihr Rechnung getragen worden sowohl in den grossen Lehrbüchern von von Limbeck¹⁾ und Grawitz wie auch in einzelnen Abhandlungen, von welchen als jüngste die von Appelbaum²⁾ citirt werden soll.

Wir wollen bei der Betrachtung der einzelnen Bestandtheile des Blutes uns an die Anordnung halten, welche im Buche von von Limbeck durchgeführt worden ist, wobei nach Möglichkeit eine Eintheilung des vorliegenden Materials nach den von Grawitz angegebenen Gesichtspunkten geschehen soll.

Menge des Blutes.

Was die Menge des Blutes angeht, so ist zwischen der Füllung der Gefässe und der Menge des Blutes zu unterscheiden. Bekanntlich sprechen wir in neuerer Zeit wenig von der Plethora der Alten, da es uns hinlänglich bekannt ist, dass bei Blutverlusten die nöthige Füllung der Gefässe durch Diffusion des Wasser aus den Organen rasch hergestellt wird, ebenso wie bei Ueberfüllung der Ueberschuss durch Nieren- und Schweissthätigkeit beseitigt wird. Die neuen Gesichtspunkte, welche wir dank der modernen Theorie der Chemie gewonnen haben, verlangen zu jeder Flüssigkeitsbewegung eine Differenz zwischen osmotischem Druck des Blutes und der Gewebe, und wenn wir eine Ueberfüllung von Wasser im Blute haben, so kann der Ueberschuss des Wassers nur dann erhalten werden, wenn im Blute der osmotische Druck hoch ist, oder wenn zur Erhaltung der constanten Concentration viel Wasser nöthig ist, d. h. wenn im Blute viel Moleküle und Ionen kreisen. Zerfällt nun aus irgend welchem Grunde das Blutgewebe oder dringen zerfallene Körperbestandtheile in Blut hinein, so muss eine Aufsaugung von Wasser stattfinden, eine wirkliche Vermehrung des Blutvolumens, und dieses bleibt so lange, bis sich durch Diffusion oder Filtration die überschüssigen Moleküle und Ionen nicht abscheiden oder bis eine Synthese der Moleküle zu grösseren stattfindet. Dann erst fällt der osmotische Druck und das überschüssige Wasser dringt in das Gewebe, das Blutvolumen wird geringer. Die Blutmenge braucht dabei nicht vermehrt zu sein, denn die Veränderung des Volumens geschieht durch Wasser: Es ist hier eine Ueberfüllung der Gefässe, welche sich durch

1) Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1896.

2) L. Appelbaum, Berl. klin. Wochenschr. 6. Jan. 1902. S. 7.

Verminderung des specifischen Gewichtes, der Zahl der rothen Blutzellen und des Trockenrückstandes manifestirt.

Etwas Anderes ist eine Vermehrung der Blutmenge, welche wohl deshalb selten beobachtet wird, weil wir kein richtiges Maass zu ihrer Schätzung besitzen. Von vorneherein ist eine solche Ueberfüllung unwahrscheinlich, und wo sie stattfinden sollte, da würde der Ueberschuss von Blut zerstört werden, wie es etwa bei Transfusion oder bei spät abgenabelten Kindern der Fall ist. Bei angeborenen Herzfehlern, z. B. Pulmonalstenose, trifft man eine übernormale Blutkörperchenmenge und einen dementsprechend vermehrten Trockenrückstand und spec. Gewicht. Ob hier eine wirkliche Vermehrung der Blutmenge oder eine Verengung der Gefässe im Spiele ist, werden wir kaum entscheiden können.

Dagegen kennen wir sehr wohl eine Abnahme der Blutmenge, ohne dass dabei das Volumen verändert wird, und hier muss im Blute die normale Menge Ionen und Moleküle auftreten, wenn das Blut nicht an Volum abnehmen soll. Wo wir also eine Verminderung des Blutes haben, sei es durch directe Blutverluste, sei es durch Zerfall der Blutelemente, da ist meistens eine Vermehrung des osmotischen Druckes, verursacht durch die vermehrte Anzahl der Moleküle, anzunehmen. Oft wird vielleicht eher ein Ueberschuss davon auftreten, und das Blut kann ein grösseres Volumen bei geringer Blutmenge zeigen. Dieses ist das typische Bild bei Chlorose.

Wenn aber bei den Blutverlusten ein Einsaugen in die Gewebe stattfindet, ein Eintrocknen des Blutes, sei es durch Schweisse oder Durchfälle, sei es durch Lymphagoga (Grawitz), dann kann eine Verminderung der Blutmenge mit einer Verminderung des Blutvolumens Hand in Hand gehen, oder es kann das Volumen mehr als die Blutmenge abnehmen, es kann eine Bluteindickung stattfinden. Wir vermuten im Blute bei diesen Zuständen eine verminderte Molekül- und Ionenanzahl, welche entweder durch mangelhaften Ersatz der diffundirenden Salze oder durch Synthesen in grössere Moleküle im Blute erklärt werden kann. Das erstere würde stimmen mit den Blutbefunden bei Tuberculösen, welche eine „merkwürdige Armuth an Salzen“ aufweisen. Dadurch kann das Wasser aus den Geweben nicht in das Blut diffundiren, wenngleich es bei solchen Zuständen leicht ersetzt werden könnte. Von diesem Gesichtspunkte betrachtet haben wir im ersten Stadium der Erkrankung gar keine oder nur geringe Veränderungen, wie sie bei Scrophulose und beginnender Phthisis gefunden worden sind. Im zweiten ist nach den meisten Forschern eine wirkliche Abnahme der Blutmenge und des Blutvolumens anzunehmen, sei es in Folge der Eigenschaften der Toxine, welche eine lymphtreibende Wirkung ausüben, sei es in Folge der Verarmung an Salzen, welche die activen Ionen bilden und deren Mangel einen niedrigen osmotischen Druck im Blute bedingt. Die Schweisse sind keine zwingende Ursache der Eindickung, denn die Wasserverluste lassen sich leicht durch reichliches Trinken ersetzen. Es liegt der Eindickung der Säfte eine innere Ursache zu Grunde.

Die Blutbestandtheile.

Der Wassergehalt des Blutes wurde bei den Untersuchungen des Blutes vielfach bestimmt, und so entnehmen wir den Arbeiten von Biernacki¹, Stintzing und Gumprecht², Berggrun³, Grawitz⁴, Strauer⁵, Appelbaum⁶, Bequerel und Rodier⁷, Laache⁸, Lacker⁹, Hammerschlag¹⁰, Scholkoff¹¹, Fonoglio¹², Neubart¹³, Askanazy¹⁴, Schmaltz¹⁵, Legrand¹⁶, Rumpf¹⁷, v. Moraczewski¹⁸, die Zahlen, welche uns eine Uebersicht gestatten. Es handelt sich hier um den Wassergehalt des Gesamtblutes, welchen wir nach den Arbeiten von Grawitz, Strauer und Appelbaum eintheilen werden.

| | I. Stadium | II. Stadium | III. Stadium |
|------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|
| | H ₂ O pM. | H ₂ O pM. | H ₂ O pM. |
| Appelbaum: | 805 | 780 760 | 850 820 |
| Grawitz: | 813,4 | 789,1 | 791,0 ohne Fieber 803,0 mit Fieber |
| Strauer: | 813,4 | 772,5 | 792,0 |
| | 808,2 | 799,0 | 803,0 |
| | 806,0 | 799,7 | 814,8 |
| | 815,5 | 789,1 | 809,9 |
| | 803,3 | 798,6 | 818,5 |
| | | 766,0 | 813,2 |
| | | | 826,2 |
| | | | 835,7 |
| | | | 859,6 |
| | | | 850,0 |
| | | | 826,1 |
| | | | 855,7 |
| | | | 875,8 |

1. Biernacki, Gazeta lekarska. 1893. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24, 31, 32

2. Stintzing u. Gumprecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 280, 1894.

3. Berggrun, Arch. f. Kinderh. Bd. 18. S. 175. 1895.

4. l. c.

5. Strauer, Otto, Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsuchtigen und Krebskranken. Inaug.-Dissert. Berlin 1893.

6) l. c. — 7) l. c.

8. Laache, Die Anämie. Christiania 1883.

9) Lacker, Wiener med. Wochenschr. 1886.

10. Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. 21. S. 475. 1892.

11) Scholkoff, Sophie, Dissertation, Bern 1892

12) Fonoglio, Oesterr. med. Jahrb. 1882 H. 4. S. 635.

13) Neubart, Untersuchungen des Blutes. Dissert. Dorpat 1889.

14. Askanazy, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 59. S. 435.

15. Schmaltz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 145. 1890.

16. l. c.

17) Rumpf, Untersuch. über die chemische Zusammensetzung des Blutes u. d. Hamburger Staatskrankenanstalt, Bd. III. H. 1. p. 1.

18) v. Moraczewski, Virch. Arch. Bd. 139, 146. 1895. 1896.

| | Scrophulose | Tuberculose |
|--------------------------|---|---|
| Legrand: | 816—855 | 775—845.8 838.0 803.0 |
| | I. Stadium | II. Stadium |
| Biernacki: | 778,5 | 799,9 807,6 797,4 |
| | | III. Stadium |
| | | 821,5 834,0 836,1 845,9 823,7 |
| unbestimmt | Tuberculose und Nephritis 789,3 Tuberculosis pulmonum 812,2 818,4 821,1 823,9 | |
| Askanazy: | unbestimmtes Stadium | 840,7 829,2 865,4 854,1 |
| Andreal et Gavarret: | | 784—845 |
| Stintzing und Gumprecht: | W. 859,0 | M. 819,0 |
| unbestimmtes Stadium | 805,0 | 881,0 M. 814,0 803,0 |
| | | nach der Punction |
| | | 809,0 810,0 M. 790,0 |
| | | nach Exsudation |
| | | 818,8 |
| Moraczewski: | III. Stadium: | W. 820,1 890,2 |
| Bequerel et Rodier: | M. 794,8 | W. 796,0 |
| | 799,8 (Fieber) | |
| | 821,0 | |

Betrachtet man diese Tabelle, so fällt sofort auf, dass bei et- as
 reichlichem Material sich Unterschiede in den Befunden einstellen, wel- he
 einer rationellen Eintheilung bedürfen. So ist das Material Biernack- i's
 dank den Angaben, welche er bei den betreffenden Untersuchungen in it-
 theilt, leicht in die richtige Kategorie zu vertheilen, obgleich der Au- or
 selbst diese Eintheilung nicht beobachtet. Die Angaben von Beque- el
 und Rodier sind schon deshalb ziemlich werthlos, weil die Autoren ur
 mit Durchschnittszahlen operiren. Andral und Gavarret geben zu
 dass, je früher das Stadium, um so deutlicher die Aenderungen.

Die Angaben über das specifische Gewicht des Gesamtblu e
 werden wir genau ebenso behandeln, wobei zu bemerken ist, dass i
 Zahlen nur annähernd denen des Trockenrückstandes parallel lauf

Dieses hat darin seinen Grund, dass die Mineralsalze und die organischen Bestandtheile verschieden das specifische Gewicht beeinflussen.

| | I. Stadium | | II. Stadium | | III. Stadium | |
|--------------------------|----------------------|-----------|---------------------|-----------------|--------------|-----------|
| | Spec.Gew. | Trockens. | Spec.Gew. | Trockens. | Spec.Gew. | Trockens. |
| Strauer: | 1050 | 18,66 | 1054,5 | 22,75 | 1053,8 | 20,86 |
| | 1050 | 19,18 | 1056,5 | 20,10 | 1053,8 | 19,01 |
| | 1054 | 19,67 | 1050,7 | 20,03 | 1053,0 | — |
| | | | 1053,0 | 21,00 | 1050,0 | — |
| | | | 1059,0 | 20,14 | 1051,5 | 18,15 |
| | | | 1050,0 | 23,30 | 1046,0 | 14,04 |
| | | | | | 1030,0 | 15,00 |
| | | | | | 1046,2 | 17,39 |
| | | | | | 1032,0 | 14,43 |
| | | | | | 1040,8 | 12,42 |
| Appelbaum: | 1049,0 | 19,50 | 1058,0 | 22,00 | 1040,0 | 15,00 |
| | | | 1062,0 | 24,00 | 1042,0 | 18,00 |
| Grawitz: | 1050,0 | 18,66 | 1053,0 | 21,09 | — | 20,80 |
| | | | | | — | 19,70 |
| Siegl: ¹⁾ | II. Stadium | | III. Stadium | | | |
| | männl. | weibl. | männl. | weibl. | | |
| | 1063 | 1060 | 1042 | 1053 | | |
| | 1062 | 1057 | 1055 | | | |
| | 1062 | 1054 | 1042 | | | |
| | 1062 | 1055 | | | | |
| | 1058 | 1051 | drei Wochen später. | | | |
| Menicanti: ²⁾ | 1054 | | Schmaltz: | 1036 | | |
| | 1054 | | | 1055 | | |
| | 1061 | | | 1056 | | |
| Stintzing und Gumprecht: | | 1052 | 18,5 | Trockensubstanz | | |
| | | 1056 | 19,5 | unbestimmt. | | |
| Biernacki: | II. Stadium | | | | | |
| | | 1052.4 | | | | |
| | | 1055.6 | Trockensubstanz | 20,01 | | |
| | defibr. | 1052.6 | " | 10,64 | | |
| | III. Stadium | | | | | |
| | | 1046.8 | Trockensubstanz | 17,85 | | |
| | defibr. | 1045.7 | " | 15,30 | | |
| | defibr. | 1048.6 | " | 16.60 | | |
| | | 1050,6 | | | | |
| | Bequerel und Rodier: | | männl. | weibl. | | |
| | | 1056,7 | 1055,4 | | | |
| | | 1055,5 | | | | |
| | | 1050,3 | | | | |

1) Th. Siegl, Wien. klin. Wochenschr. 1891. p. 606. No. 33.

2) Menicanti, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. p. 416.

Es sei hervorgehoben, dass Lloyd Jones¹⁾ meistens eine Verminderung des specifischen Gewichts angiebt, ebenso Berggrün. Scholkoff findet dagegen die Werthe normal, Peiper²⁾ das specifische Gewicht erhöht. Monti³⁾ findet Steigerung der Blutdichte nur während des Fiebers, oft normales specifisches Gewicht bei Verringerung des Häoglobins und ein erhöhtes bei Verringerung des Farbstoffes. Hammer-schlag sagt, dass nur bei Kachexie das specifische Gewicht des tuberculösen Blutes herabgesetzt ist. Diese Widersprüche beweisen nochmals, dass die Krankheit in verschiedenen Stadien verschiedene Blutbefunde giebt. — Wir haben schon hervorgehoben, dass diese Aenderung mit einer besonderen Constitution des Blutes einhergeht, dass der osmotische Druck des Blutes gering sein muss, sonst würde der Wasserverlust, welchen man durch Schweisse und Durchfall thatsächlich erleidet, zu ersetzen sein. Ich glaube, dass die Versuche Grawitz', welche eine lymphtreibende Wirkung der Tuberkelextrakte beweisen, viel richtiger diese Verhältnisse beleuchten, als die Annahme eines einfachen Wasserverlustes. Man darf aber behaupten, dass ohne eine Molekülverarmung des Blutes jener Verlust zu ersetzen wäre. Dagegen ist die Abnahme der Blutmenge, die Verengung des Blutstromes durch die lymphtreibende Wirkung recht wohl erklärt. (Schmaltz glaubt eine Verlangsamung der peripheren Circulation als Ursache dieser Erscheinung annehmen zu müssen.)

Die Eiweisskörper des Blutes wurden durch v. Jaksch⁴⁾ aus dem Stickstoffgehalte berechnet. Dieses ist natürlich nur annähernd richtig. Die Eiweisskörper sind in Globuline und Albumine zu trennen, die Trennung wurde aber meistens nicht gemacht, sondern man begnügte sich mit der Bestimmung des Fibrins einerseits und des Serumeiweisses andererseits. Auch diese Arbeiten gehören zu den Seltenheiten, und so wollen wir gesondert den Stickstoffgehalt des Blutes und seinen Fibrin-gehalt betrachten. Die Eiweisskörper des Serums werden wir bei Besprechung der Zusammensetzung von tuberculösem Blutserum abmachen.

Wenn unsere Kenntnisse über den Gesamt-Eiweissgehalt des Blutes sehr dürftig sind, so haben wir reichliches Material in Betreff der Faserstoffmenge, welche seither Gegenstand der Untersuchung gewesen ist. Der Faserstoff sollte mit dem Eistoff der alten Autoren eine constante Summe ausmachen (Bequerel et Rodier), wengleich der Uebersetzer D. Eisenmann dagegen auftritt. Jedenfalls ist das Verhalten des Faserstoffes so typisch, dass es selbstverständlich erscheint, warum man bei der Bestimmung nach allgemeinen Regeln suchte. So meint D. Eisenmann die Faserstoffvermehrung von den rothen Blutzellen abhängig machen zu müssen, und es ist entschieden richtig beobachtet, da bei Ver-

1) Lloyd Jones, Journ. of physiol. Bd. 8. p. 1.

2) Peiper, Centr. f. klin. Med. 1891. No. 12.

3) Monti, Verhandl. der 11. Versamml. der Gesellsch. f. Kinderh. 1894. Arch. f. Kinderh. 18. p. 161. 1898.

4) v. Jaksch, Z. f. kl. Med. 23, 24.

Armung des Blutes an rothen Blutkörperchen die Fibrinmenge erhöht erscheint. Die Arbeiten über das Fibrin, welche in letzter Zeit von A. Schmidt, Hammarsten, Pekelharing und vielen Anderen ausgeführt worden sind, haben mit der Frage der Entstehung des Fibrins wenig zu thun. Es bleibt bis jetzt unerklärt, warum bei manchen Krankheiten, vor Allem bei jenen, welche mit dem Wassergehalte des Blutes verbunden sind, eine Vermehrung des Fibrins stattfindet. Es mag nur hervorgehoben werden, dass meistens dabei auch eine Vermehrung der Chloride beobachtet wurde und diese waren sozusagen an das Fibrin gebunden. Da die Quelle des Fibrins, das Fibrinogen, zu den Globulinen gehört, so glaube ich, dass man berechtigt ist, an einen Zusammenhang zwischen Salzgehalt und Globulingehalt des Blutes zu denken, da bekanntlich die Globuline in ihrer Löslichkeit und Fällbarkeit besonders von Salzen abhängig sind.

Wir sind in der glücklichen Lage, neben den älteren Angaben über das Fibrin, welche von Andral und Gavarret, Lecann, Bequerel und Rodier stammen, die von Biernacki gegenüber stellen zu können. Wir werden auch hier die Anordnung möglichst rationell treffen.

| | | | |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|
| Bequerel et Rodier: | I. Aderlass | II. Aderlass | III. Aderlass |
| | m. 0,48 pCt. | 0,42 pCt. | 0,36 pCt. |
| | w. 0,40 pCt. | | |

Diese Resultate sind an 5 Männern von 29, 30, 33, 36, 39 Jahren gewonnen, meistens im Stadium der Erweichung. Alle diese Personen hatten deutliches Fieber, gehören also in die dritte Kategorie. Bei den Frauen, welche 25, 32, 33, 41 Jahre alt waren, war das Stadium verschieden: zwei hatten Cavernen, zwei andere nicht. Bei diesen war in einem Falle der Faserstoff geringer wie normal und die Zahl der Blutkörperchen unverändert. Bei den drei anderen war eine Verminderung der „Kugeln“, eine Vermehrung des Faserstoffes gefunden.

Berggrün giebt an, dass bei Lungentuberculose ein vermehrter Fibringehalt vorkommt, trotz der subnormalen Werthe des Trockenrückstandes. Nach ihm ist 0,36 pCt. der normale Fibringehalt. Bei Phthise werden Werthe von 0,48–0,54 pCt. angetroffen.

Ch. Balmann sagt, dass das Blut keine Fibrinverminderung zeige, dagegen treten Zeichen der Anämie auf, man ersieht daraus, dass hier entweder am Endstadium die Untersuchung angestellt wurde, wo das Fibrin bereits im Abnehmen begriffen ist, oder im Anfange der Krankheit, wo die Veränderungen noch undeutlich waren.

Andral und Gavarret unterscheiden drei Stadien der Krankheit und finden an Faserstoff in I. Stadium 0,4 pCt., im II. Stadium 0,45 pCt., und im III. Stadium 0,5–0,65 pCt. Diese Zahlen erreichen nicht die Höhe derjenigen, welche man bei Lungenentzündung antrifft. Schreitet die Krankheit weiter, so wird die Menge des Faserstoffes geringer.

Fr. Simon findet wie Bequerel und Rodier eine Verminderung des Faserstoffes im Beginne der Krankheit.

Legrand, welcher die Untersuchung bei Scrophulose und Tuberculose durchführte, giebt für jene 0,3—0,12 pCt. Faserstoff, für letztere 0,1 bis 0,21, —0,46, 0,45 pCt. bei vermindertem Eiweissgehalte in beiden Fällen.

Biernacki fand bei einem Kranken, welcher an Pleuritis tuberculosa bilateralis, Peritonitis tuberculosa, Stenosis aortae, Nephritis chronica litt, 0,2555 pCt. Fibrin; bei einem anderen, welcher kein Fieber und eine Caverne in der linken Spitze hatte, 0,3741 pCt.; bei einem ganz frischen Fall, welcher seit 3 Monaten krank und ebenfalls fieberfrei war, 0,392 pCt. Fibrin.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so ist durch die neueren Arbeiten die Ansicht von Bequerel und Rodier in dem Sinne bekräftigt, als wirklich die Tuberculose zu einer Vermehrung des Faserstoffs führt, welche am deutlichsten im zweiten Stadium auftritt, um dann mit dem Eintritt der Cachexie zu fallen, ebenso wie die Zahl der rothen Blutkörperchen und sonstige Blutbestandtheile. In diesem Sinne ist die Ansicht Biernacki's zu verstehen, dass eine Abnahme des Fibringehaltes bei Tuberculose ein tödtliches Symptom sei.

Die Alkalescenz des Blutes wird durch die Phosphate und Carbonate bedingt und je nachdem das Blut reichlicher oder sparsamer an festen Stoffen versehen ist, desto höher oder tiefer finden wir die Alkalescenz. Bei der Beurtheilung ist wie immer die Menge des Blutes im Auge zu behalten. Es kann vorkommen, dass 1 cem Blut mehr oder weniger Säure zu seiner Neutralisirung verlangt, und dennoch ist die Menge der Alkalien gering, weil das Blut sehr dicht ist und an Mineralien arm, wie etwa im zweiten Stadium der Phthise. Es kann aber auch das Blut weniger Säure gebrauchen und die Alkalescenz demnach geringer sein, trotzdem das Blut eine, absolut genommen, grosse Alkalimenge enthält, nur ist diese auf ein grosses Volumen des wasserreichen Blutes vertheilt, wie etwa bei Chlorose. Endlich können sich beide Eigenschaften summiren und das Blut zeigt entweder vermehrten Alkaligehalt bei dickem Blute oder eine Verminderung bei dünnem. Jedenfalls sind die so zahlreichen Angaben über Blutalkalescenz aus diesem Punkte zu beurtheilen und bei jeder Angabe muss man sich die Frage vorlegen, ob die gefundene Zahl nicht durch den Wassergehalt des Blutes bedingt sei. So hatte man bei einer Unmasse von Fällen eine Alkalescenzverminderung gefunden, trotzdem die genauere Analyse einen Ueberschuss von Natron- und Kalisalzen aufwies. Eine Verminderung der Alkalescenz sollte daher nur aus der Relation der Säure- und Basenmenge geschlossen werden.

Limbeck und Steindler¹⁾ fanden bei Titration des Serums gegen Lactmoid mit $\frac{1}{10}$ n. Salzsäure, bei Miliartuberculose mit Fieber 0,2 NaOH und 0,232, die des Blutes bei Tuberculosis pulmonum 0,32, das entsprechende Serum 0,197.

1) v. Limbeck und Steindler, Centralbl. f. innere Med. 1897. No. 27.

Burmin¹⁾ giebt viel geringere Zahlen: 0,164, 0,182, 0,200 bei 75 pCt. Hämoglobin und 4700000 r. Bl.; 0,182, 0,122, 0,182 bei 85 pCt. Hämoglobin und 4800000 rother Blutkörperchen.

Die Bestimmung der Alkaleszenz ohne Angabe der Trockensubstanz sagt nicht viel und so übergehen wir die Angaben, welche diesen Punkt bezeichnen, um über die Bestimmungen der Mineralsalze im Blute zu referiren.

Die Chloride und Phosphate sowie das Eisen waren von Bequerel und Rodier auf:

| | I. Aderlass | II. Aderlass | III. Aderlass |
|----------------|-------------|--------------|---------------|
| Chloride . . | 0,33 pCt. | 0,30 pCt. | 0,35 pCt. |
| Lösliche Salze | 0,27 " | 0,26 " | 0,33 " |
| Phosphate . . | 0,0493 " | 0,0425 " | 0,0362 " |
| Eisen . . . | 0,0489 " | 0,0488 " | 0,0442 " |

bei Männern bestimmt. Das Frauenblut zeigte

| | |
|------------------|-----------|
| Chloride . . . | 0,31 pCt. |
| Lösliche Salze . | 0,25 " |
| Phosphate . . . | 0,0302 " |
| Eisen | 0,0484 " |

Biernacki giebt an, nach dem abnehmenden Trockenrückstand und Hämoglobingehalt geordnet:

| | NaCl + KCl | NaCl | K ₂ O | Na ₂ O | Fe | P | | |
|-------------|---------------|-------|------------------|-------------------|--------|--------|------------|--|
| I. Stadium | 0,704 | 0,394 | 0,184 | 0,217 | 0,0527 | 0,088 | Phth. inc. | |
| II. " | 0,556 | 0,483 | 0,134 | 0,181 | 0,0506 | — | " " | |
| II. " | 0,625 | — | 0,128 | 0,237 | 0,0411 | 0,0601 | " " | |
| III. " | 0,723 | — | 0,107 | 0,293 | 0,0388 | — | " " | |
| Unbestimmt | 0,640 | 0,366 | — | — | — | — | " " | |
| " | 0,655 | 0,506 | — | — | — | — | " " | |
| II. Stadium | — | — | 5,370,000 | — | 0,0508 | Tr.-S. | 20,01 | |
| III. " | — | — | 4,060,000 | — | 0,0359 | " | 15,30 | |

Freund²⁾ findet auf 100 g Asche

29,84 K₂O und 17,23 Na₂O

32,86 " " 15,85 "

gegenüber 25,40 " " 24,3 "

des normalen Blutes. Auch die Phosphate sollen nach Freund in dem tuberculösen Blute erhöht sein.

Rumpf rechnet die von Biernacki gefundenen Werthe um und findet

| Cl | Na | K | NaCl | — Na | + K |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 0,2568 | 0,1343 | 0,1112 | 0,3417 | 0,0321 | 0,0569 |

1) Burmin, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. S. 367.

2) Ernst Freund, Wiener med. Wochenschr. 1887.

also einen Ueberschuss von Kali und ein Mangel von Natron, wenn man das Chlor sich ausschliesslich an Natron oder an Kali gebunden denkt.

v. Limbeck, welcher die Zahlen von Biernacki anführt, findet einen Zusammenhang zwischen Wasser- und Chloridgehalt des Blutes. Biernacki selbst will einen Parallelismus zwischen Kali und Phosphaten sehen. In den Reihen, welche diese Gesetze illustriren sollen, finden wir die Analysen des tuberculösen Blutes, was darauf hindeuten soll, dass die Salze des Blutes bei Lungenschwindsucht keinen abnormen Gesetzen gehorchen, sondern den Veränderungen unterliegen, welche Fieber und Anämie mit sich bringen.

Betrachten wir aber die Zahlen im Lichte der Grawitz'schen Einteilung, indem wir als erstes Stadium die beginnende Phthise, als letztes die Kachexie ansehen, so erblickt man aus den Zahlen von Biernacki, dass bei beginnender Tuberculose das Blut normale Werthe besitzt, dass im zweiten Stadium die Chloride sowohl wie die Phosphate heruntergehen, dass im dritten Stadium die Chloride entschieden erhöht sind. Die Kalisalze zeigen während des Verlaufes eine stetige und unzweideutige Abnahme. Die Natronsalze gehen den Chloriden parallel, während die Phosphate, wie Biernacki richtig hervorhebt, sich den Kalisalzen ähnlich verhalten. Der Eisengehalt des Blutes ist im stetigen Abnehmen, gleichsinnig wie die Phosphate und die Kalisalze, ein Beweis, dass es sich hier nun die Abnahme der Erythrocythen handelt.

Gerade so illustriren das Gesagte die Zahlen von Bequerel und Rodier, indem dort die drei Arten des Blutes nach der Zahl der Aderylässe geordnet sind. Auch hier die stetige Abnahme der Phosphate und des Eisens, wogegen die Chloride und die löslichen Salze im zweiten Stadium eine Abnahme, im dritten eine bedeutende Vermehrung gegenüber der Norm (I. Stadium) aufweisen.

Diese Uebereinstimmung in den Ergebnissen der zwei unter so differenten Verhältnissen gemachten Untersuchungen ist eine Stütze der Resultate.

Ein relativer Ueberschuss von Kalisalzen und Eisensalzen wurde sowohl von Freund wie von Rosin und Jellinek¹⁾ bei Tuberculose entdeckt, welche bei der Prüfung des Ferrometers den Eisengehalt höher gefunden haben, während der Hämoglobingehalt relativ niedriger war. Sie sagen S. 137: Die Patienten zeigen, wie die Chlorotischen, abnorm niedrige Färbekraft der rothen Blutzellen, auch ist dementsprechend der Eisengehalt niedriger, aber doch etwas höher als die Färbekraft. Wenn wir dies Gesagte mit dem, was über Phosphor- und Kalisalze festgestellt wurde, zusammenstellen, so werden wir nicht nur eine gute Uebereinstimmung finden, sondern auch ein für das tuberculöse Blut charakteristisches Merkmal gewinnen.

¹⁾ Rosin und Jellinek, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. S. 118.

Die Zahlen von Rosin und Jellinek lauten:

| | | |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 59 pCt. Hämog. | 0,0381 pCt. Fe | 4,180,000 r. %. |
| 50 " " | 0,0311 " Fe | — |
| 45 " " | 0,0299 " Fe | 4,000,000 |

Die Gase des Blutes wurden von Biernacki und Kraus²⁾, welcher letzterer 18,36 und 10,20 Volumprocent Kohlensäure im Blute der Phthisiker fand, untersucht.

Biernacki giebt in seinen pneumatologischen Studien den Gehalt des Venenblutes im:

I. Stadium:

| | CO ₂ | O | Fibrin | Gehalt an rothen Zellen | Spec. Gew. | r. Blutz. |
|-------------|-----------------|------|--------|----------------------------|---------------|-----------|
| nach 1 Std. | 24,76 | — | 0,3724 | 42,1 | 1,0524 | 5,166,000 |
| " 7 " | 44,17 | 4,21 | | | | |

II. Stadium:

| | CO ₂ | O | Fibrin | Eisen | Gehalt an roth. Zellen | Spec. Gew. | r. Blutz. |
|-------------|-----------------|-------|--------------------|--------|------------------------------|---------------|-----------|
| nach 1 Std. | 43,68 | 15,91 | 0,374 | 0,0508 | 39,8 pCt. | 1,0556 | 5,370,000 |
| " 8 " | 24,94 | 17,06 | defibrinirt | | | | |
| " 25 " | 37,02 | 16,16 | nicht defibrinirt. | | | | |

III. Stadium:

| | CO ₂ | O | Fibrin | Eisen | Gehalt an roth. Zellen | Spec. Gew. | r. Blutz. |
|--------------------------------|-----------------|-------|--------|--------|---------------------------|---------------|-----------|
| nach 1 Std. nicht defibr. | 43,81 | 15,96 | 0,255 | 0,0359 | 35,5 pCt. | 1,0468 | 4,060,000 |
| nach 7,5 Std. defibrinirt . | 21,78 | 8,88 | | | | | |
| nach 25 Std. nicht defibr. | 35,41 | 10,75 | | | | | |
| nach 32 Std. defibrinirt . | 27,58 | 12,51 | | | | | |

II. Stadium (Fieber):

| | CO ₂ | O | Eisen | Trocken- Substanz | Spec. Gew. | r. Blutz. |
|------------------------------|-----------------|-------|----------------------|----------------------|---------------|-----------|
| nach 1 Std. nicht defibr. | 73,95 | 16,5 | 0,0126 ³⁾ | 16,60, | 1,0506 | 5,478000 |
| nach 8 Std. defibrinirt . | 22,21 | 12,17 | | | | |

1) Fr. Kraus, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10. H. 2/3. S. 106. 1889.

2) Nach einer anderen Methode bestimmt.

| | CO ₂ | O | |
|---------------|-----------------|-------|------------|
| nach 32 Std. | | | |
| nicht defibr. | 36,86 | 13,66 | 2,5 pct. N |
| | | 14,07 | 4,06 „ N |
| nach 48 Std. | | | |
| defibriirt . | 20,93 | 12,47 | 3,23 „ N |

Biernacki selbst beleuchtet diese Zahlen mit folgenden Anmerkungen. Die Menge des Sauerstoffes geht durchaus nicht dem Eisen und- Hämoglobingehalte des Blutes parallel. Besonders deutlich erscheint ihm das Gesagte bei dem Fall der Lungentuberculose, wo das Eisen die normale Zahl erreicht, dagegen der Sauerstoffgehalt subnormal ist: Erst, wenn der Eisengehalt sehr tief unter die Norm sinkt, wenn das Blut alle Zeichen deutlicher Hydrämie zeigt, dann erst fällt auch die Sauerstoffmenge. Dieses gilt für nicht defibriirtes künstlich arterisirtes Blut.

Das defibriirte Blut zeigt eine Abhängigkeit vom Gehalte an Eisen, was auch von anderen Autoren constatirt wurde.

Die Zeit des Auspumpens zeigt bei normalem Eisengehalte wenig Einfluss auf den Gasgehalt, dort aber, wo das Blut sehr wasserreich ist, fällt die Menge des auspumpbaren Sauerstoffes sehr bedeutend.

Die Kohlensäuremenge ist immer bei defibriirtem Blute geringer als bei nichtdefibriirtem. Bei defibriirtem Blute ist um so mehr CO₂ auszusaugen, je später das Blut arterisirt wurde; bei nichtdefibriirtem Blute dagegen ist es gerade umgekehrt, denn der Gehalt an CO₂ fällt mit der Zeit, welche seit dem Blutauslassen bis zur Sauerstoffsättigung verflossen ist. Die Abhängigkeit des Gehaltes der Kohlensäure von dem Zustande der Krankheit wird von Biernacki wenig discutirt. Hauptsächlich haben wir das Verhältniss zwischen dem Gehalte an fibrinogenen Substanzen und den Gasen hervorgehoben.

Da die Menge der auspumpbaren CO₂ von der Sauerstoffcapacität des Blutes im Allgemeinen abhängig ist, so glaubt Biernacki dasselbe über die CO₂ Menge sagen zu müssen, was er über Sauerstoff geaussert hatte.

Wenn man den Gehalt an Kohlensäure in Abhängigkeit von dem Alkaligehalte des Blutes setzt, so ergibt sich, dass bei defibriirtem Blute bei pathologischen Zuständen der Gehalt an Natrium geringer gefunden wird, nicht aber bei nichtdefibriirtem Blute, wo er erhöht erschien (Löwy). Diese Erhöhung der Alkaleszenz wurde von Biernacki durch die Natriumbestimmung bewiesen. Derselben Regel unterliegt das Blut der Tuberculosen und eine Ausnahme macht das Blut bei Nephritis, wo wirklich die Herabsetzung der Alkaleszenz deutlich erscheint.

Der Gehalt an Kohlensäure ist aber nicht nur von den Mineralbestandtheilen, sondern in hohem Grade von den Eiweisskörpern abhängig.

Der Farbstoff des Blutes wurde in sehr vielen Fällen bestimmt und wir können eine Zusammenstellung der erhaltenen Resultate nach den von uns selbst beobachteten Principien machen.

Da der Blutfarbstoff mit der Zahl der rothen Blutzellen meistens parallel geht, so werden wir dabei die Zahl derselben anführen, ebenso wie den Eisengehalt, damit wir über die Farbekraft und die Menge des Eisens zugleich informiert werden.

Bierfreund¹ findet einen durchschnittlichen Gehalt von 63 pCt. und sagt, dass bei radicalen Operationen derselbe sich sehr bald zu heben pflegt 79 Beobachtungen, dagegen bei nicht radical operirten auf derselben Höhe bleibt.

Die Regeneration soll nach Blutverlusten sehr langsam eintreten.

Die Tuberculose an und für sich führt nach der Meinung von O. Oppenheimer² nicht zur Anämie, was wohl von der Beobachtung des ersten Stadiums abgeleitet wurde.

Masiutin³ bestätigt die Zahl von Bierfreund, indem er den Hamoglobingehalt auf 73- 63 pCt. feststellt.

De Ruyter⁴ findet kein Methämoglobin im Blute der Tuberculösen.

Harrison⁵ sagt, dass das Blut der Tuberculösen wenig Farbstoff und Eisen besitze.

Grawitz giebt für das erste Stadium:

4 200 000 und 6 000 weisse

für das zweite Stadium:

5 500 000 und 10 000 weisse

für das dritte Stadium:

| | | | | |
|-------------|-----------|-----|-------|--------|
| ohne Fieber | 4 250 000 | und | 2 500 | weisse |
| mit „ | 3 000 000 | „ | 6 000 | „ |
| | 700 000 | „ | 6 000 | „ |

Stenzing und Gumprecht:

| | | | | | |
|----|---------|------------|-----------|------|-----------------|
| W. | 65 pCt. | Hamoglobin | 4 200 000 | 14.1 | Trockensubstanz |
| M. | 77 „ | „ | „ | 18.1 | „ |
| W. | 77 „ | „ | „ | 19.5 | „ |
| M. | 90 „ | „ | „ | 18.6 | „ |
| M. | 95 „ | „ | „ | 19.7 | „ |

nach einer Punction:

| | | | | |
|----|----------|------------|------|-----------------|
| M. | 105 pCt. | Hamoglobin | 19.4 | Trockensubstanz |
| M. | 105 „ | „ | 19.0 | „ |
| M. | 117 „ | „ | 21.0 | „ |

nach der Exsudatbildung:

| | | | | |
|----|---------|------------|------|-----------------|
| M. | 90 pCt. | Hamoglobin | 18.2 | Trockensubstanz |
|----|---------|------------|------|-----------------|

1 M. Bierfreund, Arch. f. klin. Chir. Bd. 41. S. 1. 1900

2 Oppenheimer, Deutsche med. Wochenschr. S. 42. 1889.

3 Masiutin Wratsh 1887 No. 32-39

4 de Ruyter, Arch. f. klin. Chir. Bd. 37. S. 766. 1888.

5 Harrison, Virch. Arch. 26. S. 918.

Menicanti¹⁾ führt an:

| | | | | | |
|-----|-----------------|-----------|----------------------|-------|------------|
| 80 | pCt. Hämoglobin | 5 120 000 | rothe Blutkörperchen | 1 054 | Spec. Gew. |
| 100 | " | 5 200 000 | " | 1 054 | " |
| 98 | " | — | " | 1 061 | " |

Schmaltz²⁾:

| | | | | | |
|----|-----------------|-----------|----------------------|-------|------------|
| 35 | pCt. Hämoglobin | 2 972 000 | rothe Blutkörperchen | 1 036 | Spec. Gew. |
| 70 | " | 3 908 000 | " | 1 055 | " |
| 70 | " | 4 920 000 | " | 1 056 | " |

Biernacki, dessen Zahlen wir bei Besprechung der Chemie der Blutzellen noch ausführlicher beleuchten werden, findet bei 4 Fällen von Tuberculose, welche im 2. und 3. Stadium sich befanden, folgende Zahlen:

| Volum der Blutzellen auf 100 cem Blut | Trockensubstanz | Hämogl. | Blutkörperchen |
|--|-----------------|---------|----------------|
| 43,4 | 18,78 | 65 | 3 487 000 |
| 46,4 | 18,16 | 65 | 5 125 000 |
| 35,3 | 17,89 | 45 | 4 825 000 |
| 40,3 | 17,61 | 55 | 4 930 000 |

| | Volum der Blutzellen auf 100 cem Blut | weisse Blut- körperchen | Trocken- substanz | Blut- körperchen |
|-------------|---|-------------------------------|----------------------|---------------------|
| II. Stadium | 36.6 | 3125 | 15.39 | 4 758 000 |
| | — | 3125 | — | 4 633 00 |
| | — | 6250 | 27,077 | 5 641 00 |

| | r. Blut- körperchen | w. Blut- körperchen | Trocken- substanz | Hämo- globin | Eisen |
|------------|------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|--------|
| I. Stadium | 4 380 000 | 11,250 | 22,15 | 105 pCt. | 0,0527 |
| II. " | 4 652 000 | — | 17,65 | 60 " | 0,0411 |
| | 3 355 000 | 3.750 | 19.24 | 75 " | 0,0506 |
| III. " | 1 970 00 | 2.500 | 15.41 | 50 " | 0.0388 |
| | 3 485 000 | 6.250 | 20,37 | — | — |
| | 3 265 000 | 6,250 | 20.76 | — | — |

| | Eisen | Trocken- substanz | Blut- körperchen |
|------------|--------|----------------------|---------------------|
| I. Stadium | 0.0126 | 16.60 | 5478000 |

| | Volum der Blutzellen auf 100 cem Blut | Fibrin | Trocken- substanz | Blut- körperchen |
|--------------|---|--------|----------------------|---------------------|
| III. Stadium | 35.5 | 0,255 | 15.30 | 4 060 000 |
| II. " | 39.8 | 0.374 | 19.64 | 5 371 000 |
| II. " | 42.1 | 0.372 | - | 5 166 000 |

1- Menicanti, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 50. S 416.
2- Schmaltz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 115.

Rosin und Jellinek (l. c.) führen an:

| | | | |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|
| A. F., 36 Jahre | 59 pCt. Hämogl. | 0,0381 Fe | 4 180 000 |
| E. F., 16 Jahre | 50 " " | 0,0311 Fe | — |
| M. W., 36 Jahre | 45 " " | 0,0299 Fe | 4 700 000 |

Dieser Befund beweist, dass der Hämoglobingehalt niedriger wie normal, während der Eisengehalt verhältnissmässig hoch ist, so dass die reichlich vorhandenen rothen Blutzellen abnorm schwach gefärbt sind und das Eisen sich in Lösung, nicht an Blutzellen gebunden vorfindet.

Die Zahlen von Siegl lauten:

| | | | | | Eisen |
|---------------------|------------------|-----------------|-----------|--------|-------|
| gute Ernährung | 100 pCt. Hämogl. | 1063 spec. Gew. | 14,0 nach | Jaksch | |
| | 95 " " | 1062 " " | 13,3 | " " | |
| | 80 " " | 1062 " " | 11,2 | " " | |
| | 83 " " | 1062 " " | 11,6 | " " | |
| | 90 " " | 1060 " " | 12,0 | " " | |
| | 85 " " | 1058 " " | 11,9 | " " | |
| | 90 " " | 1054 " " | 12,6 | " " | |
| massige Ernährung | 63 " " | 1055 " " | 8,6 | " " | |
| | 55 " " | 1054 " " | 7,7 | " " | |
| | 80 " " | 1055 " " | 11,2 | " " | |
| nach drei Wochen | 65 " " | 1051 " " | 9,1 | " " | |
| | 70 " " | 1051 " " | 9,8 | " " | |
| schlechte Ernährung | 30 " " | 1042 " " | 4,2 | " " | |
| | 30 " " | 1042 " " | 4,2 | " " | |

Loos¹⁾ verglich die Zahlen, welche mittelst der spectroscopischen Bestimmung und Diaphanometer gewonnen wurden, mit den nach Fleisch bestimmten.

Es ergab sich bei Tuberculose:

| | Fleischl. | nach Henocque: Diaphan. | Spectr. |
|---------------|-----------|----------------------------|---------|
| | 70 | 10 | 6,3 |
| | 35 | 10 | 4,9 |
| | 49 | 9 | 4,4 |
| | 56 | 13 | 5,0 |
| | 54 | 13 | 7,2 |
| | 54 | 13 | 7,2 |
| nach 14 Tagen | 65 | 7 | 4,9 |
| | 50 | 7 | 4,7 |

Den Untersuchungen von Neubert (l. c.) entnehmen wir folgende Angaben:

I Stadium

| Hämoglobin | rothe Blutkörperchen | weisse Blutkörperchen |
|------------|----------------------|-----------------------|
| 63 | 4 351 100 | 13 468 |
| 85 | 5 546 880 | 12 660 |

¹⁾ Loos, Wien. klin. Wochenschr. S. 686 1888.

| Hämoglobin | rothe Blutkörperchen | weisse Blutkörperchen |
|------------|----------------------|-----------------------|
| 92 | 5 623 750 | 9 070 |
| 95 | 5 586 750 | 13 890 |
| 95 | 5 578 100 | 9 481 |
| 71 | 4 407 500 | 6 985 |
| 43 | 4 399 400 | 9 450 |
| 87 | 5 457 500 | 9 206 |
| 85 | 5 385 000 | 8 391 |
| 76 | 4 854 400 | 8 665 |
| 75 | 4 763 750 | 6 516 |
| 86 | 5 738 900 | 7 923 |
| 60 | 4 086 250 | — |
| 68 | 6 241 250 | 8 469 |
| 73 | 6 018 750 | 7 000 |
| 79 | 4 858 100 | 6 190 |
| 50 | 3 693 750 | 21 840 |
| 49 | 4 225 900 | 4 217 |
| 50 | 4 231 250 | 4 745 |
| 84 | 4 812 000 | 6 845 |

II. Stadium:

| Hämoglobin | rothe Blutkörperchen | weisse Blutkörperchen |
|------------|----------------------|-----------------------|
| 81 | 5 018 750 | — |
| 86 | 4 988 750 | 9 435 |
| III. 81 | 4 851 25 | 6 965 |
| III. 74 | 4 576 250 | 9 740 |
| 80 | 5 123 750 | 15 051 |
| 109 | 6 045 00 | 12 260 |
| 108 | 6 313 750 | 12 312 |
| 87 | 6 286 900 | 6 965 |
| 74 | 5 077 500 | 7 088 |
| 73 | 5 462 500 | 4 930 |
| 72 | 5 563 450 | 11 038 |
| III. 55 | 5 182 600 | 11 242 |
| 76 | 5 110 300 | 10 957 |

Die Fälle, welche wir nach den Angaben des Verfassers schätzte in die Categorien eingetheilt haben, zeigen überhaupt einen geringen Hämoglobingehalt im Verhältniss zu der Blutkörperchenzahl, besonders gilt dies Gesagte für das erste Stadium der Krankheit.

Die Zahlen von Appelbaum sind nach den modernen Principien geordnet und ergeben für das I. Stadium 1° bei Anämischen mit schleppendem Verlaufe.

| Hämoglobin | rothe Blutkörperchen | weisse Blutkörperchen |
|------------|----------------------|-----------------------|
| 60 pCt. | 3 800 000 | 6500 |

Somit eine geringe Färbung als wie wir sie eben bei Neubert abgeleitet hatten.

0.855 bei Männer 0.729 bei Frauen normal 1.0 gesetzt (S. 69).

also eine Herabsetzung der Farbekraft um:

27 pCt bei Männern
33 „ „ Frauen

2° beim I. Stadium mit acutem Verlaufe normale Verhältnisse.

Im II. Stadium findet man

| | | |
|-----------------------|-----------|----------|
| 90—95 pCt. Hämoglobin | 5 000 000 | 8 10 000 |
| | 5 500 000 | |

was an normale Verhältnisse grenzt, wobei die Zellen etwas schwächer gefärbt sind.

Im III. Stadium giebt das Blut ein Bild einer vollkommenen Anämie:

| | | |
|-----------------------|-----------|--------|
| 40—45 pCt. Hämoglobin | 2 000 000 | 15 000 |
| | 2 500 000 | 20 000 |

wobei die Zellen fast normal gefärbt sind und wo neben der Oligämie noch ein Untergang der Zellen zu constatiren ist. Das Blut wird nach Appelbaum nicht wässrig, sondern zerfällt wie das übrige Gewebe.

O. Strauer ordnet seine Zahlen nach Grawitz in

| | | |
|---------------------|-----------|----------------|
| I. Stadium: | 4 200 000 | 6 000 |
| | 4 243 750 | 11 000 |
| | 2 700 000 | nicht vermehrt |
| | 5 100 000 | 4 000 |
| | 4 125 000 | 4 000 |
| II. Stadium: | 4 600 000 | 15 000 |
| | 5 550 000 | 6 000 |
| | 5 500 000 | 10 000 |
| | 4 750 000 | 12 000 |
| | 5 000 000 | 12 000 |
| III. Stadium: | 5 250 000 | 12 000 |
| | 4 250 000 | 2 500 |
| | 4 210 000 | 8 000 |
| | 4 125 000 | 15 000 |
| | 3 550 000 | 8 000 — 14 000 |
| | 3 325 000 | 12 000 |
| | 3 050 000 | vermehrt |
| | 700 000 | 6 000 |
| Tuberculose | 5 100 000 | 7 000 |
| mit Complicationen: | 4 500 000 | 8 500 |
| | 5 500 000 | 3 500 |
| | 4 100 000 | 12 000 |
| | 5 175 000 | 4 000 |

Den Hämoglobingehalt geben Grawitz und Strauer nicht an, aber ich habe trotzdem die Zahlen hergesetzt, wenigleich sie mehr histologische Interesse haben, damit sie nach dem Grad der Färbung bekannt sein dürfte zu Orientirung dienen.

Es ergibt sich aus allen angeführten Zahlen, dass das Blut bei Tuberculose entschieden an Hämoglobin arm ist und dass diese Eigenschaft besonders im I. Stadium auffällt.

Reinert¹⁾ findet bei Tuberculose

| | | | | |
|----|-----------|--------|--------------------------|-----------------|
| 1. | 4 604 000 | | E ²⁾ = 1,0603 | 77 pCt. Hämogl. |
| | 4 456 000 | 7 752 | 1 cem = 0,11409 | |
| 2. | 4 322 000 | 17 900 | E = 0,682 | 55 pCt. Hämogl. |
| | | 23 766 | 1 cem = 0,07339 | |
| 3. | 5 736 000 | 7 905 | E = 0,9044 | |
| | | | 1 cem = 0,0973 | |
| 4. | 5 596 000 | 18 768 | E = 0,08874 | |
| | | | 1 cem = 0,09548 | |

also auch hier eine geringe Färbung der Zellen.

Von den älteren Autoren seien Andral et Gavarret's Erwähnung gethan, welche die Anzahl der „Kügelchen“ im Abnehmen finden, jedoch nie bis zu diesem Grade, wie man ihn bei Chlorose findet.

Legrand giebt die Menge von 63—101 bei Skrophulose, 76.7—122.1 bei Tuberculose gegenüber der normalen Menge von 131.

Bequerel und Rodier finden bei Männern

| | | |
|-------|-----|--------------|
| 125 | für | I. Aderlass. |
| 122 | „ | II. „ |
| 103.5 | „ | III. „ |

während sie als normal 135 annehmen, für Frauen 119, normal 127.

Die weissen Blutzellen sind meistens vermehrt gefunden worden, besonders in dem zweiten Stadium der Tuberculose, wie aus den angeführten Zahlen zu ersehen ist. G. Pick³⁾ sagt, dass bei rein tuberculösen Processen keine entzündliche Leukocytose stattfindet. Ebenso äussert sich v. Limbeck. Dagegen findet A. Mansfeld Holmes⁴⁾ in den weissen Blutzellen ein sicheres Zeichen der schweren Erkrankung, und je mehr ihre Zahl von der Norm abweicht, um so fortgeschrittener ist der Process.

Dasselbe erhält man aus den Zahlen von Appelbaum und Grawit wo man im

| | | | | |
|------------|-----------|--------|--------|---------|
| I. Stadium | 4 200 000 | rothe. | 6 000 | weisse. |
| II. | 5 500 000 | „ | 10 000 | „ |
| III. | 4 250 000 | „ | 2 500 | „ |
| | 3 000 000 | „ | 6 000 | „ |
| | 700 000 | „ | 6 000 | „ |

antrifft. Es ist also jedenfalls eine relative Vermehrung anzunehmen

Neubert glaubt trotzdem aus seinen Tabellen den Schluss ziehen müssen, dass die Zahl der weissen Blutzellen relativ nicht vermehrt ist (p

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs wurde von v. Jak im Blute der Phthisiker ausgeführt und keine auffallende Abwei

1) Reinert, Zählung der Blutkörp. Leipzig 1891.

2) E bedeutet Extinctionscoefficient.

3) G. Pick, Prag. med. Woch. 1890, p. 34.

4) A. M. Holmes, New York's med. Record, 1897, p. 369.

5) v. Jaksch, Zeit. f. klin. Med. 23, p. 187.

gefunden. Von den anderen stickstoffhaltigen Substanzen wurde von demselben Autor bei anämischen Zuständen die Harnsäure vermehrt gefunden. Magnus Levy¹⁾ fand bei seinen Untersuchungen 0,0014 pCt. und 0,0020 pCt. Harnsäure im Blute der Tuberculösen, eine Zahl, welche entschieden die normalen Werthe überschreitet.

Der Fettgehalt war oft Gegenstand der Untersuchung gewesen, ohne dass man quantitative Bestimmungen ausgeführt hatte, ausser denen, welche nach älteren unzuverlässigen Methoden von Bequerel und Rodier gemacht wurden.

Diese geben folgende Zahlen:

| | | | |
|-------|------|-------------|--------------|
| 1 554 | beim | I. Aderlass | bei Männern, |
| 1 443 | " | II. | " " " |
| 1 066 | " | III. | " " " |

normal 1.600. Maximum 3,255. Minimum 1,000

1 729 beim Weibe,

normal 1.620. Maximum 2,860, Minimum 1,000.

Daraus ersieht man, dass eine gewisse Fettansammlung wohl wahrscheinlich ist, denn die Menge weicht nicht viel von dem Mittelwerthe ab und bei den Frauen überschreitet sie sogar denselben.

Was die genauere Zusammensetzung anlangt, so finden Bequerel und Rodier:

| | Männer | | | Weiber |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | I. | II. | III. | |
| Seroline | v a r i a b e l | | | |
| Cerebrine | 0.591 pM. | 0,506 pM. | 0.386 pM. | 0,601 pM. |
| Cholesterine . . . | 0,134 " | 0,171 " | 0,100 " | 0,082 " |
| Seifen | 0,809 " | 0.766 " | 0,564 " | 0.011 " |

Diese Zahlen werden von Bequerel und Rodier in folgender Weise beleuchtet:

Beim I. Aderlass wechselten die Seroline, die Cerebrine waren hoch, ebenso wie die Cholesterine (Cerebrine sind wohl Lecithine).

Beim II. Aderlass Seroline ziemlich reichlich, dagegen die Lecithine (?) abgenommen, die Cholesterine unverändert.

Beim III. Aderlass fiel die Menge der Fettstoffe, obgleich die Cerebrine (Lecithine) vermehrt waren, die Cholesterine und die Seroline deutlich vermindert.

Bei dem Weibe waren die Zahlen der Lecithine hoch, die Cholesterine normal oder vermehrt, die Seife unverändert.

Fr. Simon findet viel Cholesterine und Fett, sowohl im Blute wie im Auswurfe, desgleichen D. Rösch, Sion, Riecke. Auch Fettharn wurde im Verlaufe der Tuberculose beobachtet (Kobert und Mettenheimer).

1) Magnus Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36, p. 352.

In neuerer Zeit hat Bönninger eine Fettvermehrung im Blute der Anämischen gefunden.

Die Kohlehydrate sowohl wie das Fett werden im Blute der Schwindsüchtigen von Frerichs vermuthet, weil die Oxydation darniederliegendem entsprechend sind über diesen Gegenstand manche Angaben auch früher gemacht worden. G. D. Gibbs¹⁾ fand aber keinen Zucker, trotzdem er der Ansicht ist, dass eine Vermehrung auftreten sollte. Die Untersuchung von Trinkler²⁾ ergibt für Tuberculose:

| | | | |
|---------|---|--------|-------|
| Maximum | . | 0,0817 | pCt., |
| Minimum | . | 0,0450 | " |
| Mittel | . | 0,0653 | " |

Diese Zahlen sind eher klein als hoch zu nennen und sprechen nicht für eine Vermehrung des Zuckers.

Ueber Glykogen des Blutes existiren Arbeiten von Liverato³⁾, Czerny⁴⁾ und Gabritschewsky⁵⁾. Liverato formulirt seine Resultate in folgenden Sätzen:

1. Die intercellulare Reaction auf Glykogen findet sich seltener stärker dort, wo die localen Veränderungen in den Lungen ausgedehnter sind und die Körpertemperatur höher ist (also im II. und III. Stadium).

2. Bei einem Fall von Lungentuberculose, wo Hautabscesse auftraten, fand man kein Glykogen trotz deutlicher Leukocyten. Erst bei auftretendem Fieber wurde auch die intercellulare Reaction deutlich.

Dieses stimmt mit den Angaben Czerny's, welcher die Intercellularreaction von der Zahl der Leukocyten in Abhängigkeit setzte. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die nur auf mikrochemischem Wege entdeckte Substanz, welche durch Jod braun gefärbt wird, vielleicht eine Vorstufe des Amyloids sein könnte.

Ein weiterer Aufbau der Zuckergruppe würde zur Cellulose führen, welche von Freund⁶⁾ im Blute und den Organen der Tuberculösen entdeckt wurde. Die Mengen werden nicht angegeben, die Identität durch Analyse und Reactionen sichergestellt. Bestätigt wurde der Befund durch Kahrbel⁷⁾, Dreyfuss⁸⁾ und Nishimura⁹⁾, welcher letztere die Cellulose in den Organen, nicht aber im Blute fand.

Was das glykolytische Vermögen des Blutes angeht, so waren durch Biernacki Versuche angestellt.

Dieselben ergaben:

1) G. D. Gibbs, Lancet 1855, March.

2) Trinkler, Centr. f. med. Wiss. 1890, p. 498.

3) Liverato, Deut. Arch. f. kl. Med. 53, p. 303.

4) Czerny, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, p. 216.

5) Gabritschewsky, Ebendas. B. 28, p. 272.

6) L. Freund, Medic. Jahresber. 1886, p. 375.

7) Kahrbel, Allg. Wien. Med. Zeit. 1888. No. 10.

8) Dreyfuss, Zeit. f. physiol. Chem. 18. p. 358.

9) T. Nishimura, Arch. f. Hyg. B. 18, Heft 1, p. 128, 1894.

Tuberculose II. Stadium. 1 cem Blut oxydirte von 25 cem 0,7 proc. NaCl-Lösung, welche 0,164 Zucker enthielt.

0.027 g ganzes Blut
0,012 g defibr. "

5 cem in alkalischer Lösung, 0,152 g Zucker

0,029 g ganzes Blut,
0,022 g defibr. "
0,027 g Oxalatblut.

Tuberculose III. Stadium, 25 cem 0,7proc. NaCl-Lösung, 0,160 g Zucker:

1 cem Blut oxydirt 0,001 g Zucker,
1 cem defibr. Blut oxydirt 0,000 g "

5 cem in alkalischer Lösung:

1 cem 0,028 g Zucker,
. 0,008 g "
1 cem defibr. 0,015 g "

Tuberculose II. Stadium:

1 cem ganzes Blut 0,010 g Zucker,
1 cem defibr. " 0,004 g "

alkalische Lösung:

| | | | |
|---------------------|----------|----------|-----------------|
| 1 cem ganzes Blut . | 0,025 g, | 25 cem . | 0,164 g Zucker, |
| 1 cem " " | 0,044 g, | 50 cem . | 0,164 g " |
| 1 cem " " | 0,046 g, | 25 cem . | 0,312 g " |
| 1 cem " " | 0,048 g, | 35 cem . | 0,624 g " |
| 1 cem defibr. " | g, | 10 cem . | 0,066 g " |
| 1 cem " " | 0,031 g, | 25 cem . | 0,156 g " |
| 1 cem " " | 0,039 g, | 50 cem . | 0,312 g " |

In eine Tabelle zusammengestellt, ergibt sich

| roth Bl. | w. Bl. | Trockens. | pCt. des oxydirt. Zuckers | | | | Sedi- mentation | |
|-----------|--------|-----------|---------------------------|---------|---------|---------|--------------------|----------------|
| | | | ganz. | | ganz. | | ganz. | defibr. |
| | | | alkalisch | defibr. | neutral | defibr. | | |
| 4 758 300 | 18 750 | 16,39 | 19 | 14 | 16 | 7 | C ₂ | C ₁ |
| 4 633 000 | 3 125 | — | 15 | 9 | 0 | 0 | — | — |
| 5 641 600 | 6 250 | 21,02 | 22 | 20 | 6 | 2 | — | — |
| mal | | | 22 | 17 | 18 | 16 | — | — |

raus ist zu folgern, dass eine bestimmte Herabsetzung nicht existirt, angleich einer der Fälle die geringste Oxydationskraft zeigt, welche rhaupt von Biernacki notirt wird. Die Zahl der Beobachtungen ist gering, als dass man sichere Schlüsse ziehen könnte.

Von den sonstigen Eigenschaften des Gesamtblutes wäre zum Schluss Toxicität für Mäuse, welche Maragliano angiebt, Erwähnung zu thun.

Blutkörperchen.

Die rothen Blutkörperchen sind ihrer Menge nach bereits vielfach behandelt.

Was die Beschaffenheit der Blutzellen angeht, so besitzen wir darüber nur wenige Angaben. So sagt Baumholz¹⁾, dass die Blutkörperchen bei Tuberculose resistenter sind als normal, indem sie von verdünnter Kochsalzlösung nicht angegriffen werden. Diese Resistenz nimmt mit der Schwere des Zustandes zu und eine Verminderung der Resistenz zeigt eine Besserung an.

Herz²⁾ sagt, dass bei beginnender Tuberculose eine Atrophie der Blutzellen beobachtet wird. Dieses lässt sich aber von den Dimensionen, welche Neubert in seiner Arbeit anzeigt, nicht ablesen.

Bequerel und Rodier und die älteren Autoren ermittelten ihre Menge aus der Gewichts-differenz des Serums und des defibrinirten Blutes und fanden, dass die normale Zahl meistens nicht erreicht wird bei tuberculösen Processen. Desgleichen fanden Andral und Gavarret und Legrand, welcher bei Skrophulose den Unterschied grösser constatirte als bei Tuberculose, wie bereits oben erwähnt wurde.

Die Blutzellen an und für sich wurden von v. Jaksch³⁾, Biernacki⁴⁾, Wendelstadt und Bleibtreu⁵⁾ untersucht. v. Jaksch, welcher den N-Gehalt der Blutzellen bestimmte, fand ihn bei Lungentuberculose herabgesetzt — 4,18—4,91 pCt. Wendelstadt und Bleibtreu operirten mit Leichenblut und geben Zahlen an, welche zwischen 5,28—7,53 pCt. N für 100 Theile feuchter Blutzellen schwanken. Limbeck⁶⁾ bestimmte neben dem Stickstoff die Mineralbestandtheile und fand in Uebereinstimmung mit Biernacki die Chlorwerthe hoch. Die Zahlen von Biernacki lauten:

| | r. Blutk. | Häm. | Vol. | Tr.d.Bl. | Tr.d.Bl.k. | N | Fe |
|---------------|-----------|------|------|----------|------------|------|--------|
| | | pCt. | | | pCt. | pCt. | pCt. |
| Normales Blut | 5235000 | 95 | 53.8 | 21.97 | 31.14 | 5.37 | 0.0825 |
| Tub. | 3487500 | 65 | 43.4 | 18.78 | 30.40 | 5.14 | 0.0984 |
| " | 5125000 | 65 | 46.4 | 18.16 | 28.33 | 4.86 | 0.0838 |
| " | 4825000 | 45 | 35.3 | 17.89 | 28.87 | 4.99 | 0.0859 |
| " | 4933000 | 55 | 40.3 | 17.61 | 30.28 | — | 0.0905 |

Daraus ersieht man, dass die rothen Blutzellen einen normalen, sogar erhöhten Eisengehalt besitzen und einen niedrigen Stickstoffgehalt, wie wir nach den Befunden von Rosin und Jallinek, welche dieselbe Beobachtung mittels Ferronieter und Hämoglobinbestimmung machten, voraussehen durften.

1) Baumholz (Petersburg), VIII. Sitzung des Tuberculose-Congresses. 1891.

2) Max Herz, Virch. Arch. B. 133, p. 339.

3) v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.

4) Bleibtreu u. Wendelstadt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25.

5) Biernacki, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.

6) v. Limbeck, Arch. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 30. S. 295.

Bestandtheile des Serums.

Das Serum des Blutes bei Tuberculose war von den älteren Autoren schon deshalb mit Vorliebe untersucht, weil die Gewinnung von Serum verhältnissmässig leicht war. Nach dem Trocknen desselben wurden die löslichen Salze mit Wasser, das Fett mit Alkohol und Aether ausgezogen, das ungelöste wurde als Eistoff berechnet (Bequerel und Rodier).

Nach diesen Untersuchungen ergibt sich für das Blut der lungen-schwindsüchtigen Männer

| | Eistoff | Dichted.Serums | Salzed.Serums |
|--|---------|----------------|---------------|
| I. Aderlass | 66,2 | 1028 | 7,7 |
| II. " | 65,0 | 1026 | 6,7 |
| III. " | 62,0 | 1025 | 8,9 |
| gegenüber dem normalen und bei Frauen | 69,4 | 1028 | 6,8 |
| tuberculösen | 70,5 | 1028 | 7,6 |
| normalen | 70,5 | 1027 | 7,4 |

Diese Zahlen ergeben ausser einer Verminderung des Eiweisses bei Männern eher eine Erhöhung der Serumbestandtheile. Besonders zu betonen ist das Verhalten der Salze, welche mit vorschreitender Anämie zunehmen, wie es die modernen Untersuchungen (Biernacki, Moraczewski) vollends bestätigt haben. Legrand giebt für die in Serum aufgelösten Substanzen

| | |
|----------|------------------------------------|
| 79 g | für Scrophulose |
| 105—65 g | " Tuberculose (davon 65,8 Eiweiss) |
| 89,5 g | " " " |
| 80 g | " Normale |

und betont besonders, dass das Albumen constant vermindert war.

Rösch führt ein spec. Gewicht von 1027 des Serums an.

Der Stickstoffgehalt des Serums wurde von v. Jaksch¹⁾, v. Limbeck und Pick²⁾ bei krankhaften Zuständen bestimmt. Jaksch fand den Stickstoffgehalt geringer bei Tuberculose, verbunden mit Anämie.

L. Bleibtreu³⁾ führt an:

100 cem Blut enthalten im Serum



| | | Volum-pCt. | | |
|---------|--------|------------|------------|-------|
| Eiweiss | N | Eiweiss | Körperchen | Serum |
| g | pCt. | pCt. | | pCt. |
| 2,66 | 0,8163 | 5,102 | 48,83 | 51,17 |
| 4,29 | 0,8734 | 5,460 | 21,31 | 78,06 |
| 4,22 | 0,8305 | 5,197 | 18,71 | 81,29 |
| 6,02 | 1,2346 | 7,712 | 21,95 | 78,05 |
| 4,78 | 1,0300 | 6,440 | 25,79 | 74,21 |

1) v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. S. 187.
2) v. Limbeck u. Pick, Prager med. Wochenschr. 1893. No. 12—14.
3) L. Bleibtreu, Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1167.

v. Jaksch fand bei 23,1 Trock. 8,86 pCt. Eiweiss, 22,63 pCt. rothe Zellen, 72,18 Wasser. Wie man daraus ersieht, ist das Eiweiss des Serum meistens verringert, was umsomehr hervorzuheben ist, als bei der Tuberculose die Blutveränderung überhaupt sehr verschieden ist und selten eine constante Veränderung auftritt.

Die Trockensubstanz des Serum wurde von Askenazy, Grawitz und Strauer in den drei Stadien gemessen und wie folgt ermittelt:

| | | Gesamt-Blut | Serum |
|--------------------------|-----------------------|-------------|-------|
| Grawitz: | I. Stadium: | 18,66 | 9,70 |
| | II. Stadium: | 21,09 | 9,40 |
| | III. Stadium: | 20,80 | 10,28 |
| Askenazy ¹⁾ : | | 19,70 | 10,07 |
| | Starke Anämie: | 14,40 | 6,84 |
| | Unbestimmtes Stadium: | 15,93 | 8,22 |
| | | 17,08 | 9,45 |
| | | 13,46 | 7,24 |
| Strauer: | | 14,59 | 8,23 |
| | I. Stadium: | 18,66 | 9,70 |
| | | 19,19 | 9,08 |
| | | 19,40 | 8,82 |
| | | 18,45 | — |
| | | 19,67 | 10,13 |
| | II. Stadium: | 22,75 | — |
| | | 20,10 | 9,50 |
| | | 20,03 | 10,25 |
| | | 21,09 | 9,40 |
| | | 20,14 | — |
| | | 23,30 | 12,28 |
| | III. Stadium: | 20,80 | 10,28 |
| | | 19,70 | 10,07 |
| | | 19,01 | 9,78 |
| | | — | 8,70 |
| | | 18,15 | 10,75 |
| | | 16,43 | 7,70 |
| | | 14,04 | 7,91 |
| | | 15,00 | 7,00 |
| | | 14,43 | 6,84 |
| | | 12,42 | 8,30 |
| | Complicationen: | 21,88 | 11,01 |
| | | 21,50 | 10,27 |
| | | 21,28 | 10,01 |
| | | 17,40 | 8,20 |
| | | — | 8,17 |

Aus den angeführten Zahlen ist zu ersehen, dass die Tuberculose  u einer Verminderung des Serums führt, welche trotz der Eindickun  g des Blutes im zweiten Stadium deutlich zu Tage tritt.

1) Askenazy, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 435.

Ueber die Salze des Serums bei Tuberculose, sowie über die anderen Bestandtheile besitzen wir keine Angaben, ausser den schon angeführten Zahlen von Bequerel und Rodier.

Schluss.

Fassen wir die hauptsächlichsten Ergebnisse zusammen, so haben wir im Blute der Tuberculösen eine Verminderung des Farbstoffes ohne gleichzeitige Verminderung des Eisens, eine Verarmung an Serumeiweiss, eine Vermehrung der Kalisalze und das Auftreten von Cellulose als allgemeines Symptom anzusehen.

Das erste Stadium zeigt eine Vermehrung des Faserstoffes, welche im zweiten noch deutlicher wird und im dritten einer Abnahme Platz macht.

Mit dem Verlaufe der Krankheit nehmen Eisen, Kalisalze und Phosphate stetig ab, die Natronsalze stetig zu.

Das zweite Stadium der Krankheit führt zur Eindickung des Blutes.

VII. CAPITEL.

Chemie der Milch.

Von

A. Ott.

Ueber die chemische Zusammensetzung der Milch tuberculöser Menschen und Thiere ist das vorhandene Material äusserst spärlich. Für Frauenmilch liegen nur Untersuchungen von Ludwig¹⁾ vor an 2 hochgradig tuberculösen Wöchnerinnen mit folgendem Resultat:

| | Datum der Milch-entnahme | Tag der Ent-binding | Milch-menge ccm | In 100 Theilen Milch sind enthalten | | | | | |
|--------------|--------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------|-------|-------|---------|--------|
| | | | | Wasser | Feste Stoffe | Salze | Fett | Eiweiss | Zucker |
| Fall 1 | 13. II. | 12. II. | 32 | 84,21 | 15,79 | 0,25 | 9,12 | 1,92 | 4,5 |
| | 16. II. | 12. II. | 70 | 87,29 | 12,71 | 0,31 | 4,95 | 2,21 | 5,2 |
| | 21. II. | 12. II. | 35 | 83,80 | 16,20 | 0,53 | 7,12 | 2,66 | 5,9 |
| | 23. II. | 12. II. | 80 | 82,99 | 17,01 | 0,55 | 10,42 | 1,92 | 4,1 |
| Fall 2 | 14. X. | 9. X. | 35 | -- | -- | 0,32 | 5,93 | -- | -- |
| Normalmittel | | | | 88,18 | 11,82 | 0,31 | 3,05 | 2,31 | 5,0 |

Bei schwerer Tuberculose der Wöchnerinnen versiegt die Milchproduction meist ganz; wenn sie aber doch stattfindet, so ist nach obigen Zahlen der Fettgehalt der Milch stark vermehrt, während die übrigen Bestandtheile keine nennenswerthen Abweichungen aufweisen. Diese Vermehrung des Fettgehaltes ist nicht durch das Fieber ver-

1) Ueber Veränderungen der Frauenmilch und des Colostrums bei Krankheiten der Wöchnerinnen. Arch. f. Gynäk. Bd. 46. 1894.

sacht, denn in anderen fieberhaften Krankheiten sinkt der Gehalt an Fett, sowie an festen Bestandtheilen constant. Gleichfalls eine Vermehrung von Fett, wenn auch in geringerem Maasse, auf 4,18 pCt. fanden auch Vernors und Bequerel¹⁾ bei einer lungen tuberculösen Wöchnerin. Der Werth der Untersuchungen von Ludwig wird indessen, nach einer von Thiermich²⁾ daran geübten Kritik, sowohl durch die kleine Anzahl der untersuchten Fälle, als auch ganz besonders durch den Umstand beeinträchtigt, dass die Mehrzahl seiner Bestimmungen in die erste Woche der Lactation fiel, also in eine Zeit, in welcher schon unter normalen Verhältnissen sehr starke Schwankungen auftreten. Kommt dann noch hinzu, dass, wie das bei Ludwig's Wöchnerinnen der Fall war, das Saugungsgeschäft überhaupt nicht in Gang gerath, so können die verzeichneten Befunde sammtlich, ohne Beziehung zu bestimmten Krankheitszuständen, als physiologische Variationen beobachtet werden.

Bei Eutertuberculose der Kuh wird von den erkrankten Partien der Brüse anfanglich eine anscheinend ganz normale Milch abgesondert, die gleichwohl ebenso wie die Milch der noch nicht erkrankten Theile massenhaft Tuberkelbacillen enthalten kann. Erst nach Verlauf von etwa einem Monat fängt diese Milch an, einem gelblichen Serum ähnlich zu werden; sie enthält einzelne faserähnliche Flockchen, jedoch keinen Eiter. Storch³⁾ hat vergleichende Untersuchungen der Milch von erkrankten und gesunden Partien des Euters angestellt, deren Ergebnisse mit den entsprechenden Zahlen normaler Milch zum Vergleich in den beiden Tabellen zusammengestellt sind.

| Herkunft der Milch | Datum der Milchrücknahme | Fett | Wasser | Albumin | Stärke | Milchzucker | Asche | Reaction | Aussehen des Serums |
|------------------------------|--------------------------|------|--------|---------|--------|-------------|-------|------------------|--|
| | | pCt | pCt | pCt | pCt | pCt | pCt | | |
| Krankedrüsen- theile | 7. Mai | 5,30 | 87,58 | 4,71 | 1,41 | 1,00 | | stark alkalisch | gelblich |
| do | 6. Juni | 1,07 | 91,75 | 6,15 | 0,14 | 0,89 | | do | gelblich rauch, fast diesseitig |
| gesunde Drüsen- theile | 7. Juni | 6,50 | 83,21 | 5,89 | 3,39 | 1,01 | | alkalisch | milchweiss, aber etwas schmutzig gelb |
| derselben Kuh | Mittel | 3,49 | 87,56 | 3,88 | 4,32 | 0,75 | | schwach sauer | m. weisslich mit einem Stich ins Blauliche |
| Gesunde Kuh | Maximum | 4,26 | — | 5,37 | 4,90 | 0,89 | | | |
| | Minimum | 2,52 | — | 3,22 | 3,13 | 0,71 | | | |

1. Du lait chez la femme dans l'état de la santé et dans l'état de maladie. Cit. nach 1.

2. Ueber die Veränderungen der Frauenmilch durch physiologische und pathologische Zustände. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 8. 1898.

3. Om tuberculus Maelk. Nord. med. Arkiv. 16. 1884. Ref. aus Maty's Jahresberichten.

Procentische Zusammensetzung der Asche.

| Herkunft der Milch | Datum der Entnahme | CaO | MgO | K ₂ O | Na ₂ O | Fe ₂ O ₃ | P ₂ O ₅ | SO ₃ | Cl | SiO ₂ |
|---------------------------|--------------------|-------|------|------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------|------------------|
| Kranke Drüsen- theile | 7. Mai | 10,91 | — | — | — | — | 15,67 | — | — | — |
| do. | 6. Juni | 4,34 | 1,27 | 10,87 | 40,60 | — | 7,10 | 5,08 | 0,27 | 0,11 |
| Gesunde Drüsen- theile | 7. Juni | 24,67 | 3,43 | 13,27 | 22,39 | — | 25,42 | 9,21 | 0,19 | 0,11 |
| Gesunde Kühe | Mittel | 21,44 | 2,42 | 24,74 | 9,71 | 0,35 | 28,05 | 2,45 | 13,36 | 0,61 |
| | Maximum | 23,47 | 3,12 | 25,99 | 13,27 | 0,61 | 30,90 | 4,07 | 17,72 | 1,17 |
| | Minimum | 18,53 | 0,79 | 23,50 | 8,12 | 0,10 | 23,47 | 1,43 | 10,56 | 0,13 |

Im Laufe eines Monats hatte sich also in der Milch der erkrankten Drüsentheile die Menge des Fettes und des Milchzuckers erheblich vermindert, während die Eiweissmenge etwas zunahm; auffallend ist das fast vollständige Verschwinden des Milchzuckers. Die Milch von den gesunden Theilen der erkrankten Drüse hat etwa dieselbe Zusammensetzung wie normale Milch, ist aber auffallend reich an Eiweiss und an Fett. Bei den Aschebestandtheilen springt besonders die Armuth an Kalk und Phosphorsäure in die Augen, während der Gehalt an Natrium stark vermehrt ist. Auch das Chlor ist auffallend stark vermindert, indess steht das schwerlich zu dem Leiden in irgend einer directen Beziehung, da das gleiche sich auch bei normaler Milch manchmal findet.

Weitere Analysen liegen noch vor von Wynter Blyth¹⁾ von der Milch von 3 Kühen, von denen No. 1 an ausgedehnter Tuberculose der rechten Lunge litt, No. 2 an vorgeschrittener Phthise und No. 3 an Euter-tuberculose.

| | Normale Milch im Durchschnitt | No. 1 2 Analysen | | No. 2 2 Analysen | | No. 3 |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------|----------|---------------------|-----------|-------|
| | | 7. Dec. 78 | Febr. 79 | 29. Jan. | 17. Febr. | |
| Spec. Gewicht . . . | — | 1,0297 | 1,034 | 1,0329 | 1,0355 | — |
| Fett | 3,50 | 2,77 | 3,83 | 2,599 | 3,280 | 0,49 |
| Casein | 3,98 | 3,65 | 5,4 | 3,000 | 3,980 | 1,21 |
| Albumin | 0,77 | 0,867 | 0,365 | — | — | 2,387 |
| Milchzucker | 4,00 | 2,824 | 3,34 | 2,888 | 4,100 | 0,470 |
| Alkaloide (?) | 0,17 | Spuren | Spuren | ? | 0,250 | — |
| Asche | 0,70 | 0,866 | 0,77 | 0,910 | 0,780 | 0,764 |
| NaCl | 0,19 | 0,096 | 0,15 | 0,1 | 0,15 | 0,43 |

Irgend eine Thatsache von Bedeutung lässt sich, wie man sieht, den wenigen auf diesem Gebiete zu Gebote stehenden Zahlen nicht entnehmen.

1) The composition of cow's milk in health and disease. Journ. of the chem. soc. Bd. 35. 1879.

VIII. CAPITEL.

Chemie der Mundverdauung.

Von

P. Clemens.

Veränderungen der Mundschleimhaut sind bei Lungentuberculose nicht

Die Röthung des Zahnfleischrandes ist ja zeitweise sogar als symptomatisch betrachtet worden¹⁾. Der auffallende Leukocytenreichtum des Zungenbelages — Fuchs²⁾ fand bei Phthise unter 6 Fällen auf der Zunge sehr viele Leukocyten, wobei Täuschung durch Nahrungsreste durch gründliche Reinigung ausgeschlossen war — weist ebenfalls auf eine locale Schleimhautalteration. Da scheint es uns herein wahrscheinlich, dass auch das Secret der Mundschleimhaut und der zugehörigen Speicheldrüsen, der Speichel, manche Abweichungen von der Norm aufweist.

Die Bedeutung des Speichels für die Verdauung wurde ja zeitweise sehr gering angeschlagen. Heute hat man sich überzeugt, dass er bei der Verdauung der Kohlehydrate sehr erheblich betheiligt ist, und dass der Speichel einen physiologischen Reiz für die Magensecretion bildet, dessen Wegfall die Leistungen des Magens wesentlich beeinträchtigt — beides Momente, die gerade für den Tuberculösen nicht vernachlässigt werden dürfen.

Veränderungen desselben werden bedingt sein können durch die allgemeine Intoxication und Consumption des Körpers. Störungen der Verdauung oder durch locale Affection der secernirenden Schleimhautdrüsen. Eine Abhängigkeit der chemischen Zusammensetzung und

Frédéricq, Aug., Ueber das Vorkommen eines Streifens am Zahnfleische bei verschiedenen Krankheiten. Rev. méd.-chir. Mars 1850. (Citirt nach Schmidt's Journ 67, p. 195.)

G. Sticker, Die semiotische Bedeutung des Frédéricq-Thompson'schen Zahnfleischsaumes in der tuberculösen Phthise. M. m. W. 1888, No. 37.

Fuchs, Ueber den Zungenbelag und seine Bedeutung. I.-D. Würzburg 1898.

Function des Speichels von den verschiedenen Magenaffectionen dürfte hier eben so wenig bestehen wie anderwärts; besteht doch nach Burger¹⁾ überhaupt kein wesentlicher Unterschied in der Intensität der Mundverdauung bei Gesunden und Magenkranken der verschiedensten Art.

Wir werden uns nicht wundern dürfen über die Existenz sehr weitgehender individueller Verschiedenheiten und damit auch sehr von einander abweichender Angaben der Autoren.

Die Menge des Speichels hängt ja zweifellos sehr von der Nahrungsaufnahme ab. Beim Hungerkünstler Cetti war die Speichelmenge verringert²⁾. Dass auf die Absonderung und damit auch wohl auf die chemische Zusammensetzung des Speichels schon ein Schnupfen, Zahnschmerz, eine Angina catarrhalis, ein Abusus spirituosorum von Einfluss ist, weiss Jeder aus eigener Erfahrung. Die bei Phthisikern so häufigen Katarrhe der oberen Luftwege werden sicher eben so oft oder noch öfter Veränderungen herbeiführen als das Grundleiden. Drenninger³⁾ giebt an, dass die Menge im Gegensatz zu der sonst bei Blutarmen und vielen Fieberhaften bestehenden Verminderung bei Phthisikern nicht abnorm sei. Dass sie selbst in schweren Fällen nicht herabgesetzt ist, betont auch Jawern⁴⁾. Nur einige Tage vor dem Tode findet er eine Verminderung, die nach Robertson⁵⁾ im ganzen Verlaufe der chronischen Phthise die Regel ist.

Die Reaction des Speichels wurde früher häufiger als sauer angegeben als heute. Der Befund ist verschieden, je nach der benutzten Methode. Nimmt man einen gegen Kohlensäure empfindlichen Indicator, z. B. Phenolphthalein, so findet man schon nicht selten in normalen Fällen saure Reaction, während eine Lösung von Methylorange, auf die die Gegenwart von Kohlensäure fast ohne Einfluss ist, die Reaction als stets alkalisch erweist. Das meist angewandte Lakmuspapier steht seiner Kohlensäureempfindlichkeit nach ungefähr in der Mitte zwischen den beiden vorgenannten. Eliminiert man so den Einfluss der Kohlensäure, so findet man Drenninger i. e. den Speichel kranker Individuen, speziell der Phthisiker, aber z. B. auch der Diabetiker, nie wirklich sauer sondern stets alkalisch, jedoch weniger alkalisch als den Gesunder. Unter zwei Phthisikern, bei denen die Alkalescenz des Speichels quantitativ bestimmt wurde, zeigte der eine mittlere, der andere hohe Alkalescenz. Die Reaction des Speichels bei localen Affectionen der Mundhöhle, speziell

1) Burger, F., Ueber die Intensität der Mundverdauung bei Gesunden und Magenkranken. M. m. Wochenschr. 1896, p. 220.

2) Senator, Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. B. kl. Wochenschr. 1887, p. 425.

3) Drenninger, H., Beiträge zur Kenntniss des menschlichen Mundspeichels in gesunden und pathologischen Verhältnissen. I.-D. Würzburg 1898.

4) Jawern, G. L., Zur klinischen Pathologie des Speichels. Wiener med. Presse 1892, p. 509 u. 624.

5) Robertson, W. G. A., The activity of the saliva in diseased conditions of the body. Journal of Pathology and Bacteriology Bd. VII, H. 1.

bei Soor, bei dem sich nach früheren Angaben stets saure Reaction findet, scheint mit diesen Methoden noch nicht geprüft zu sein.

Die Menge des abgeschiedenen Ptyalins schwankt bei verschiedenen Krankheiten. Verminderung der Nahrungsaufnahme scheint sie nicht herabzusetzen. Salkowski¹⁾ fand bei einer Angina tonsillaris die diastatische Wirkung verstärkt. Bei Soor fehlt nach Schlesinger²⁾ das Ptyalin vollkommen. Bei Phthisikern fand es Robertson d. c. in normaler Menge; er giebt an, dass Zucker immer in normalen Quantitäten gebildet wurde, doch verzeichnet er in seinen Tabellen bei Phthise: viel lösliches Dextrin, wenig Erythro- und Achroodextrin. Schlesinger fand nur bei einem von 2 Phthisikern eine unerhebliche Verringerung der saccharifizirenden Speichelwirkung, dagegen fanden Petterutti und Ferro³⁾ eine deutliche Verminderung der diastatischen Leistung, die freilich nicht so stark war, wie bei acuten Fieberzuständen. Jawein d. c., wiederum findet die amylytische Wirkung des Phthisikerspeichels im Allgemeinen normal — nur bei einem dickleibigen unter der Norm, jedoch kurz vor dem Tode regelmässig etwas verringert. Man wird freilich aus der Intensität der amylytischen Wirkung keinen sicheren Schluss auf die Quantität des Ptyalins ziehen dürfen, wenn, wie Bielefeld⁴⁾ u. A. behaupten, die Quantität des gebildeten Zuckers sowohl von der Ptyalin- wie von der Speichelmenge innerhalb gewisser Grenzen unabhängig ist. Doch herrscht hierüber bisher keineswegs völlige Uebereinstimmung⁵⁾.

Von chemisch quantitativ bestimmbaren Substanzen ist nur das Verhalten der Rhodansalze in normalen und pathologischen Fällen einigermaßen untersucht — über die Mengen des kohlensauren Kalkes, speciell im sauer reagirenden Speichel, über die Mengen des Ammoniaks⁶⁾ und der salpetrigsauren Salze⁷⁾ in pathologischen Fällen habe ich keinerlei

1) E. Salkowski, Zur Kenntniss des pathologischen Speichels. Virch. Arch. 1887. Bd. 109. S. 358.

2) A. Schlesinger, Zur Kenntniss der diastatischen Wirkung des menschlichen Speichels. Virch. Arch. Bd. 125. S. 146 u. 340. 1891.

3) G. Petterutti u. F. Ferro, Variazioni quantitative della diastase salivare in diversi stati morbosi. Giornale internazionale delle scienze mediche. A. XIV. p. 921. Citirt nach Maly's Jahresbericht. 1894. S. 329.

4) P. Bielefeld, Zur Frage über die amylytische Wirkung des Speichels. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 41. S. 360.

5) T. Maszewski, Ueber einige Bedingungen der Ptyalinwirkung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXXI. S. 58.

6) Vergl. die Kritik, die Salkowski und Loewy an dieser Lehre aben. Virch. Jahresb. Jahrg. 35. S. 103.

7) G. Sticker, Ammoniak im Mageninhalt und im Speichel. Münch. med. Wochenschr. S. 1010 u. 1041. 1896.

B. H. Heyward, Ueber die Anwesenheit von Ammoniak im menschlichen Speichel. Chem. News. 44. 208.

7) Griess, Ueber Metadiamidolenzol als Reagens auf salpetrige Säure. Ber. d. d. chem. Ges. 11. S. 624. (Zu den Methoden vergl. auch Lunge u. Horway, Zeitschr. f. analyt. Chem. 33. S. 221.)

genaue Feststellungen gefunden. Uebrigens ist neuerdings das von Gröss behauptete, fast regelmässige Vorkommen von salpetriger Säure bestritten, die Gröss'sche Methode des Nachweises angegriffen worden. Nach Wurster²⁾ enthält nur ausnahmsweise der Speichel, ebenso wie der Schweiss der Schwäche salpetrige Säure — über die Art der beobachteten Krankheitsfälle schreibt er leider nichts.

Ueber den Gehalt des pathologischen Speichels an Rhodansalzen besitzen wir eine Anzahl von zuverlässigen Untersuchungen. Schon Kletzinsky³⁾ fand, dass bei langdauernden, erschöpfenden Krankheiten der Gehalt des Speichels an Schwefelcyan vermindert sei. In neuerer Zeit hat Grober⁴⁾ durch eingehende Untersuchungen nachgewiesen, dass bei Phthisikern wie auch bei Carcinomatosen, und an Blut- oder Stoffwechselkrankheiten Leidenden, die abgeschiedene Rhodanmenge abnorm gering ist. Er fand unter 22 Phthisikern 8 mit negativer, 6 mit spärweise angedeuteter, 5 mit geringer, 3 mit massiger, keinen mit starker Reaction. Die 8 Kranken ohne Rhodanreaction befanden sich alle in weit vorgemerktem Stadium. Grober führt diesen Befund, nachdem die neueren Untersuchungen keinen Anhalt für die Annahme einer Schatzwirkung der Rhodansalze ergeben haben, auf eine Veränderung des Stoffwechsels, eine verminderte Befähigung desselben zu Spaltungen und Synthesen zurück, wie sie bei Phthise und den anderen genannten Affektionen mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden könne. Zu beachten ist bei solchen Untersuchungen, dass ja auch physiologische Reize Einfluss auf die Quantität der Rhodanabscheidung haben, da habituelle Raucher, wie schon Gscheidlen⁵⁾ beobachtete und neuerdings Krüger⁶⁾ durch exacte Untersuchungen bestätigte, stets eine Vermehrung derselben zeigen, nach Krüger auf das 2—3fache — wogegen eine einmalige Zuführung von Nicotin, wie Grober d. c., nachwies, keine Verstärkung der Reaction hervorbringt.

1) F. Rothmann, Ueber die Ausscheidung von Salpetersäure und salpetriger Säure. Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 5, S. 233. 1881. Ueber Methode zur Gewinnung des Speichels vergl. Stricker, Münchener medicin. Wochenschr. No. 9. 1897.

2) C. Wurster, Ueber die Bildung von salpetriger Säure und Salpetersäure im Speichel aus Wasserstoffsuperoxyd und Ammoniak. Ber. d. d. chem. Ges. 1901.

3) V. Kletzinsky, Andeutungen über das physiologische und pathologische Verhalten des Schwefelcyans im Speichel. Arch. f. physiol. u. path. Chemie u. Mikroskopie. Bd. 5. S. 39. 1852.

4) J. A. Grober, Ueber den wechselnden Rhodangehalt des Speichels und seine Ursachen beim gesunden und kranken Menschen. Archiv für klin. Medicin. 69. S. 243.

5) Gscheidlen, Ueber das Vorkommen einer Schwefelcyanverbindung im menschlichen Harn. Pflüger's Arch. Bd. 14. S. 410.

6) Krüger, Ueber den Schwefelcyansäuregehalt des Speichels beim Menschen. Zeitschr. f. Biol. S. 6. 1898.

Die Rhodanreaction des Speichels scheint ausserdem noch von Intactheit oder Erkrankung des Mittelohrs abhängig zu sein. Bei der Häufigkeit otitischer Erkrankungen bei Tuberculose müssen wir diese Verhältnisse wohl kurz besprechen. Nach Alexander und Reko¹⁾ fehlt in etwa der Hälfte der Fälle chronischer Mittelohrerkrankung die Rhodanreaction vollständig, in etwa einem Viertel findet man Spuren Rhodan, und nur in 20—25 pCt. deutlich positive Rhodanreaction. Herabgesetzte oder fehlende Rhodanreaction spricht also im Falle einer Ohr affection für eine Mittelohrerkrankung. — Unmittelbar nach Radicaloperationen tritt Rhodanmangel im Speichel auf. Das Wiederauftreten der Rhodanreaction erfolgt zumeist erst in der vierten Woche nach der Operation, stellt hierin ein typisches Ereigniss dar und kennzeichnet einen uncomplicirten Wundverlauf. Beiderseitige Zerstörung des Paukengeflechts kann zu dauerndem Rhodanmangel führen. Eine allgemeine prognostische Bedeutung kommt der Rhodanreaction bei Ohrerkrankungen nicht zu. Die Erkrankungen der äusseren Ohrsphäre und der Parotis beeinflussen den Rhodangehalt des Speichels nicht.

Alkaloïde sind angeblich sogar im normalen Speichel gefunden worden²⁾, was von anderer Seite bestritten wird.

Oxydirende Fermente sind in normalen Fällen gefunden³⁾. — Ueber ihr Verhalten bei Krankheiten ist nichts bekannt.

1) G. Alexander und B. Reko, Zur Frage der Verwerthbarkeit der Rhodanreaction des Speichels bei Ohrerkrankungen. Wien. klin. Woch. No. 42. S. 1089. 1902. (Dort auch die übrige Literatur.)

2) M. A. Gautier, Alcaloïde toxique dans la salive humaine. Gaz. hebdom. 1881.

3) Paul Carnot, Sur un ferment oxydant de la salive. Compt. rend. de la soc. biologique. 48. S. 552—555.

R. Dupouy, Ueber das Oxyferment des Speichels. Ref. Chem. Centralbl. 70. I. 211.

IX. CAPITEL.

Chemie der Magenverdauung.

Von

P. Clemens.

Die häufigen dyspeptischen Beschwerden der Tuberculösen legen den Verdacht auf Anomalien des Magensaftes nahe. Schon die constatirten Speichelveränderungen, so gering sie sind, werden gelegentlich Störungen der Magenverdauung zur Folge haben¹⁾. Das Verschlucken des Sputums wirkt wahrscheinlich nicht, wie das des Speichels, befördernd, sondern hemmend auf die Magenverdauung. Und schliesslich werden die allgemeine Intoxication, das Fieber, sowie psychische Momente und gelegentlich wohl auch unzweckmässige therapeutische Einwirkungen [Volland²⁾] auch die Verdauungssäfte und ihre Function beeinflussen. — Da jede tiefer greifende motorische Störung auch die chemische Beschaffenheit des Mageninhalts alterirt, so werden wir auch die Motilitätsstörungen etwas ausführlicher berücksichtigen müssen.

Die Reaction des Mageninhalts nach der Nahrungsaufnahme wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sauer gefunden. Rosenthal³⁾ fand ihn unter 6 Fällen einmal neutral. Immermann⁴⁾ nach einem Probefrühstück, das aus 2 hartgesottenen Eiern und 100 cem destillirten Wassers bestand, nur bei 2 von 45 Patienten alkalisch — der eine von diesen war ein alter phthisisch gewordener Brantwein-

¹⁾ Biernacki, Die Bedeutung der Mundverdauung und des Mundspeichels für die Thaugkeit des gesunden und kranken Magens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI. S. 97. 1892.

²⁾ c. Therap. Monatsh. 1895, 96, 97.

³⁾ c. Rosenthal, Ueber das Labferment nebst Bemerkungen über die Production freier Salzsäure bei Phthisikern. Berl. klin. Wochenschr. S. 907. 1888.

⁴⁾ Immermann, Ueber die Function des Magens bei Phthisis tuberculosa. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1889.

trinker, der seit 4 Jahren schwere Magensymptome hatte. Schütz¹⁾ constatirt unter 5 Fällen einmal alkalische Reaction. Die Qualität und Quantität der eingeführten Nahrung ist gewiss nicht gleichgültig. So fand Brieger²⁾, dem wir die ausgedehntesten Untersuchungen über die Magenfunctionen bei Phthise verdanken, den Mageninhalt nach der Probemahlzeit immer sauer, nach dem Probefrühstück meist sauer, gelegentlich neutral — doch sei dieser Befund wahrscheinlich auf die Beimengung alkalischen Schleims aus verschlucktem Sputum zu beziehen. Die übrigen Autoren fanden den Mageninhalt, selbst bei hohem Fieber und Amyloid³⁾, stets sauer.

Die Gesamttacidität wurde sehr verschieden hoch, jedenfalls durchaus nicht etwa durchgängig vermindert gefunden. Klemperer⁴⁾, hatte unter 10 Patienten mit initialer Dyspepsie 5 mit übernormaler, 3 mit normaler, 2 mit vermindelter Acidität. Bei den weiter vorgeschrittenen Fällen fand er mehr oder minder ausgeprägte Herabsetzung der secretorischen Function. Brieger d. c. fand nach dem Probefrühstück eine Acidität von 14—56, nach der Probemahlzeit bis zu 69. Bernstein⁵⁾ dagegen verzeichnet eher etwas höhere Werthe fürs Probefrühstück, das Morgens, gegenüber der Probemahlzeit, die Mittags gegeben und 3—4 Stunden darauf ausgehebert wurde. Seine Aciditätswerthe sind keineswegs durchgehends niedrig, sie schwanken zwischen 12 und 70, betragen jedoch im Durchschnitt nur 34—35, bleiben damit immerhin deutlich unter dem Boas'schen Normalminimum von 40.

Die Angaben über Vorkommen und Quantität der freien Salzsäure weichen sehr. Immermann fand bei 38 von 44 Fällen, also in 86,4 pCt., deutlich freie Salzsäure. Ja, er sowohl wie Klemperer erhielten recht häufig superacide Werthe. Brieger fand bei 19 von 31 schweren Phthisen constantes Fehlen der freien Salzsäure, nur in dreien dieser Fälle war sie regelmässig nachweisbar. Von 27 mittelschweren Fällen zeigten 15 constantes Fehlen der freien Salzsäure, 9 regelmässiges Vorkommen, 3 schwankenden Befund. Von 6 initialen Fällen zeigten 3 constantes Fehlen, 3 fast constantes Vorkommen der freien Salzsäure. Diese Angaben stehen im Gegensatz zu den etwas früher von Rosenthal d. c. gemachten, der in freier nur 6 Fällen, wobei Exprimirtes

1) E. Schütz, Ueber den Pepsingehalt des Magensaftes bei normalen und pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. V. 1884.

2) O. Brieger, Ueber die Functionen des Magens bei Phthisis pulmonum. Deutsche med. Wochenschr. No. 15. 1889.

3) L. Edinger, Zur Physiologie und Pathologie des Magens. Arch. f. klin. Med. Bd. 29.

Schetty, Magenfunction bei Phthisis pulmonum tuberculosa. Ebendasselbst. Bd. 44.

4) G. Klemperer, Ueber die Dyspepsie der Phthisiker. Berl. klin. Wochschr. S. 221. 1889.

5) J. Bernstein, Die Dyspepsie der Phthisiker. Inaug.-Dissertat. Dorpat 1889.

und Erbrochenes untersucht wurde, keine freie Salzsäure fand. Ein mehr oder minder häufiges Fehlen der freien Salzsäure fanden auch Chelmonski¹⁾, Hildebrand²⁾, Bernstein l. c., Neumann³⁾, Croner⁴⁾, Bordoni⁵⁾, Ewald⁶⁾, Grusdew⁷⁾ beobachtete regelmässige Verminderung der freien Salzsäure entsprechend der Schwere des Falles. Auch Weiss⁸⁾ findet schon bei initialen Fällen die Cl-Acidität niedriger als in der Norm, in den progressen meist völliges Fehlen derselben. Immermann sowie Herzog⁹⁾, der unter Klemperer arbeitete, fanden sogar in einer nicht geringen Zahl von Fällen eine Steigerung der Salzsäuresecretion. Der Grund für diese Differenzen ist jedenfalls nicht allein in den verschiedenen Methoden des Salzsäurenachweises, der Art der Probenabnahme und der verschieden langen Zeit bis zur Sondeneinführung zu suchen.

Eine Ursache mangelnder Salzsäuresecretion, wenn auch gewiss nicht die einzige, ist doch wohl das Fieber. Zwar die gewöhnliche HCl-Acidität acut fieberhaft Erkrankter zeigen chronisch Fiebernde nach Gluzensky¹⁰⁾ nicht, oder wenigstens nicht regelmässig. Fand doch Bernstein die freie Salzsäure bei fieberfreien Tuberculosen häufiger fehlend als bei fieberhaften. Jedoch giebt Hildebrand bestimmt an, dass er bei fieberfreien Phthisikern regelmässig, bei continuirlich fiebernden niemals freie Salzsäure gefunden habe, dagegen hatten die Patienten mit remittirendem Fieber zwar in den fieberfreien Morgenstunden Salzsäure gehabt, während der abendlichen Temperatursteigerungen sei jedoch meist keine freie Salzsäure vorhanden gewesen. Ja, es gelang ihm sogar bei solchen Kranken, durch eine künstliche Apyrexie vermittelst Darreichung von Antipyrin die Beschaffenheit des Magensaftes günstig zu verändern, eine Beobachtung, die auch Grusdew in zwei Fällen machte¹¹⁾, die

1) A. Chelmonski, Sur la digestion gastrique dans le cours des maladies chroniques des voies respiratoires. *Revue de med.* IX, p. 610. 1889. (Referirt *Centraltl. f. klin. Med.* 11. 1890.)

2) C. H. Hildebrand, Zur Kenntniss der Magenverdauung bei Phthisikern. *Deutsche med. Wochenschr.* No. 15. 1889.

3) L. Neumann, Report on the gastric secretion in twelve cases of pulmonary tuberculosis. *Advan. med. Journ.* Bd. 22, No. 5. 1901.

4) W. Croner, Ueber die Magenbeschwerden im Frühstadium der Lungenschwindsucht. *Deutsche med. Wochenschr.* S. 757. 1898.

5) L. Bordoni, Sul valore diagnostico dell' acido cloridrico nei succhi gastrici. (Referirt *Centraltl. f. klin. Med.* S. 652. 1888.)

6) Ewald, *Klinik der Verdauungskrankheiten.* Bd. II. S. 427.

7) Grusdew, Ueber Veränderungen des Magensaftes bei Schwindsuchtiger. *Wratsch* 1889. No. 15 u. 16. (Referirt *For. Maty, Jahresber.* Bd. 20. 1890.)

8) H. Weiss, Das Wesen der wichtigsten Störungen der Magenfunction bei der chronischen Lungenschwindsucht. L.-D. Leipzig 1901.

9) F. Herzog, Untersuchungen über die Dyspepsie bei Lungenschwindsucht. *Inaug.-Diss.* Berlin 1888.

10) A. Gluzensky, *Wochenschr.*, Ueber das Verhalten des Magensaftes in fieberhaften Krankheiten. *Arch. f. klin. Med.* Bd. 42. 1888.

11) Bernstein S. 17.

Brieger freilich nicht bestätigen konnte. Jedoch beobachtete letzterer zwei Fälle, in denen die vorher vorhandene freie Salzsäure mit dem Eintritt des Fiebers verschwand. Jedenfalls ist der Zusammenhang mit dem Fieber kein so regelmässiger, wie es Hildebrand hinstellt. Fieberhafte Phthisiker haben oft freie Salzsäure, wie die Erfahrungen von Brieger, Hammermann resp. Schetty und Anderen zeigen, während bei fieberlosen, nach Brieger, Chelmonsky und Anderen auch recht häufig die freie Salzsäure fehlen kann.

Dass überhaupt, auch abgesehen von psychischen und allgemein nervösen Momenten, die oft das Krankheitsbild der Dyspepsia nervosa zu Stande bringen, gerade beim Phthisiker sehr viele Momente auf die Magenfunction und speciell die HCl-Secretion einwirken können, ist von vorn herein klar. Dass ein Tuberculoser, der seit 4 Jahren an schwerer gastritis alcoholica leidet, keine freie Salzsäure hat, ist nicht wunderbar.

Man sollte denken, dass das Verschlucken des Sputums einen schädigenden Einfluss auf die Magensecretion hat. Nachweisen konnte Chelmonsky einen solchen nicht. Sicherlich werden aber etwa vorhandene Abnormalitäten der Speichelsecretion von Einfluss sein. Fest steht, dass weder Speichel noch die mit demselben in den Magen gelangenden Secreta und Excrete in den bei Gesunden vorkommenden Mengen die normale Salzsäureproduction verdecken^{1 2)}, aber zweifellos wird wirksamer Magensaft durch Zusatz der gleichen Menge Sputum in seiner peptischen Kraft geschwächt. Amyloid bedingt zwar nicht in allen Fällen Fehlen der freien Salzsäure, verringert aber doch die Quantität derselben regelmässig. Unter 5 Fällen von Degeneratio amyloidea, die freilich nicht alle auf Tuberculose zurückzuführen waren, fand Edinger³⁾ nur einmal gelegentlich freie HCl. In seltenen Fällen kann auch eine tuberculöse Erkrankung des Magens die Störungen veranlassen; Breuer⁴⁾ beschreibt einen Fall von Achylia gastrica, bei dem die Autopsie ausser Tuberculose der Lungen und des Pericards auch tuberculöse Magengeschwüre aufwies.

Wie durch zahlreiche Untersuchungen sicher erwiesen, kann hochgradige Anämie als solche, auch gutartig verlaufende, zu Verminderung und Schwinden der freien Salzsäure führen (cf. Brieger l. c.). Umgekehrt führt die Chlorose nach den Untersuchungen von Noorden's häufig zur Vermehrung derselben. Dass mangelhafte Circulation und ihre chemischen und physicalischen Folgen, erhöhte Venosität des Blutes und Stauungshyperämie, bei Lungentuberculose ebenso wie bei anderen chronischen Lungenerkrankungen auch den Magen stark beeinflussen, zeigen die Erfahrungen von Chelmonsky, der bei chronischem Emphysem ganz

1) Schreiber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24.

2) Grundzsch, Berliner klin. Wochenschr. No. 30. 1887.

3) l. c. und: Das Verhalten der freien Salzsäure in 2 Fällen von amyloider Degeneration der Magenschleimhaut. Berliner klin. Wochenschr. S. 117. 1880.

4) Gesellschaft für innere Medicin in Wien. Referat in Dtsch. med. Wochschr. Vereinsbeilage. S. 71. 1902.

gleiche Störungen der Magenfunction fand. Manchmal können auch noch anderweitige Organerkrankungen, z. B. Nierenerkrankungen, die Störungen veranlassen.

Von Werth für die Beurtheilung der Salzsäuresecretion bei Phthisikern konnte es gelegentlich sein, zu wissen, dass die alte Lehre von der secretionshemmenden Wirkung des Morphins durch neuere Untersuchungen keine Bestätigung gefunden hat¹.

Der Pepsingehalt des Magensaftes wurde unter 5 Fällen, über die Schutz d. c. berichtet, 4 mal normal, in einem herabgesetzt gefunden. Hildebrand fand in etwa 40 Fällen stets Pepton, doch war bei dem Verdauungsversuch die Verdauung sehr langsam und bisweilen in 24 Stunden nicht vollständig. Immermann und Schetty fanden die peptische Leistung des Magensaftes, soweit überhaupt freie Salzsäure vorhanden war, stets innerhalb der Norm. Auch Bernstein konnte Störungen der Pepsinsecretion nicht constatiren. Er fand Peptone — in Uebereinstimmung mit den Ewald'schen Feststellungen — auch in Fällen, wo keine freie Salzsäure vorhanden war, ja, manchmal in solchen, wo weder Salzsäure noch Milchsäure nachgewiesen werden konnte. Chelmonski fand bei seinen 11 fieberfreien Tuberculösen zum Theil recht erhebliche Verminderung des Pepsins resp. des gebildeten Peptons. Uebrigens hat der Nachweis von Pepton nur für solche Fälle Werth, in denen Bemmung von Sputum sicher auszuschliessen ist. Denn dieses enthält nach Kossel und v. Jaksch nachweisbare Mengen Pepton. 3 hatten nur geringe Spuren von Pepton im Mageninhalt, der Magensaft von 5 verdauete auch nach genügender Ansäuerung Eiweiss nicht in mehreren Tagen, der Magensaft von 3 anderen mit Salzsäure erst nach 12 Stunden. Bei 5 der 11 Kranken war die Verdauung ausreichend, unabhängig von der Anwesenheit oder Gegenwart freier Salzsäure, 2 hatten nach 7 Stunden noch die Nahrung unverdaut im Magen. Unter Rosenthal's Fällen zeigte nur einer manchmal kein Pepsin und Edinger fand die Pepsinabscheidung sogar in einem Falle von Magenamyloid nicht gestört. Der Verdauungsversuch gelang auch Brieger eventuell durch Zusatz von Salzsäure, in den meisten Fällen. Nur in 5 schweren und 2 mittelschweren Fällen fiel er negativ aus. Propepton konnte Brieger nicht constant nachweisen, es fehlte in den drei Fällen, in denen auch freie Salzsäure und Labferment auch das Zymogen fehlte.

Labferment war nach Rosenthal bei 4 progressen Fällen 2 mal regelmässig, 2 mal zeitweise nachweisbar. Bernstein fand in allen Fällen, wo Labferment vorhanden war, promptes Eintreten der Labfermentwirkung in 11 höchstens 15 Minuten. Er fand also in Uebereinstimmung mit Rosenthal Abhängigkeit vom Vorhandensein oder Fehlen freier Salzsäure. Brieger beobachtete ausserdem späteres Eintreten der Gerinnung in 17–21 Minuten in Fällen, wo gar Milchsäure vorhanden war.

¹ Riegel, Ueber den Einfluss des Morphiums auf die Magensaftsecretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. S. 347.

ein Befund, den Bernstein nicht bestätigen konnte. Labzymogen, nachgewiesen durch Eintreten der Labwirkung durch Zusatz von Calciumchlorid, vermisste Brieger selbst in seinen schweren Fällen nur 3 Mal.

Die Starkeverdauung im Magen verlief nach Brieger stets normal. Zusatz von Lugol'scher Lösung zum Filtrat gab eine Stunde nach dem Probefrühstück nur noch die Jodfärbung.

Die Anwesenheit von Schleim im Mageninhalt war wegen der möglichen Verunreinigung durch verschluckte Sputa nie sicher zu erweisen. (Brieger.)

Abnorme Gährungen und ihre Producte, Gase und organische Säuren, sind verhältnissmässig recht selten festgestellt. Klemperer fand in progressen Fällen „starke Gährungsprocesse“; auch Neumann l. c.) erwähnt eine Magenerweiterung mit reichlicher Milchsäurebildung.

Befunde, die der Boas'schen Lehre, dass es nur bei malignen Magenkrankungen zu reichlicher Milchsäurebildung komme, nicht entsprechen. Bei solchen Stauungszuständen kann es zur Gasbildung durch Gährung kommen und zwar wird hierbei Wasserstoff, Sumpfgas, Kohlensäure, Stickstoff und Schwefelwasserstoff producirt. Bei einfacher Atomie kommt es nach Boas¹⁾ nie zur Schwefelwasserstoffbildung, sondern nur bei mechanischer Insufficienz und Stauung des Mageninhalts, acuter sowohl wie chronischer. Bei diesen benignen Stauungszuständen mit Gährung findet sich so gut wie constant Sarcine. Volland hat nicht versucht, die abnormen Gährungen als Folge der von ihm behaupteten Ueberfütterungsdilatation nachzuweisen. In einem Falle von Amyloid fanden Cahn und v. Mering 0,54 pM. Milchsäure und 0,42 pM. flüchtige Säuren. Brieger fand nur in wenigen Fällen neben Fettsäuren, die nur selten nachweisbar waren, reichliche Mengen Milchsäure.

Da die Motilität des Magens in engem Zusammenhange mit dem Chemismus der Magenverdauung steht, auch mehrfach chemische Hilfsmittel zu ihrer Bestimmung herangezogen sind, so möchte ich sie hier wenigstens kurz besprechen. Marfan giebt an, bei Benutzung freilich nicht sehr exacter Untersuchungsmethoden, bei initialen Phthisen sei der Magen bisweilen dilatirt, bei terminalen immer. Riegel²⁾ fand in 4 Fällen von vorgeschrittener Tuberculose mit amyloider Degeneration die Verdaunung sehr verlangsamt. Klemperer stellte in initialen Fällen ausgesprochene motorische Schwäche fest, in einem massig vorgeschrittenen bedeutende motorische Insufficienz, in terminalen hochgradige Herabsetzung der motorischen Kraft mit Magenerweiterung und starken Gährungsprocessen. Er halt diese motorische Insufficienz für das Primäre und für die Grundlage der Dyspepsie der Phthisiker. Zur Feststellung benutzte er stets seine Oelmethode: Bestimmung des Restes von 100 g

1 J. Boas, Ueber Schwefelwasserstoffbildung bei Magenkrankheiten. Centralblatt f. inn. Med. S. 68. 1895.

2 Riegel, Zur Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. XI. S. 203.

Oliveöl, der nach 2 Stunden sich noch aus dem Magen herausheben liess.

Nach Verabreichung der Leube'schen Probemahlzeit fand Bernstein in den meisten Fällen nach 5–6–7 Stunden den Magen leer. Von 5 Patienten bei denen nach 6 Stunden noch reichliche Speisereste vorhanden waren, hatten drei keine freie Salzsäure.

Diesen Befund konnten Immermann und Schetty nicht bestätigen. Sie fanden nach Verabreichung der Leube'schen Probemahlzeit bei 31 von 54 Patienten den Magen nach 6 Stunden völlig leer, in 2 Fällen nur eine kleine Quantität saurer, milchig ausschender Flüssigkeit und nur in einem Falle eine deutliche Verlangsamung der Verdauung, ohne erhebliche subjective Beschwerden und ohne dass besonders hohes Fieber oder Kachexie eine Erklärung für diesen Befund gegeben hatten. Selbst in Fällen, die nach wenigen Tagen zum Exitus kamen, mit völlig fehlendem Appetite, ausgeprägten gastrischen Beschwerden, desolatem Krafteszustande und sehr hohem Fieber, ergab sich völlig normale Motilität. Auch die Ausheberung Morgens eine Stunde nach einem Probefrühstück, das nur aus 2 hart gesottenen Eiern und 100 cem destillirten Wassers bestand, zeigte nur in jenem einen Falle Reste vom vorhergehenden Tage, chemische Producte der Gährung etwa zurückgehaltener Speisen: Essigsäure, Buttersäure, Milchsäure, waren nirgends nachweisbar.

Brieger hat die Motilität nach der Ewald'schen Methode — Darreichung von Salol und Nachweis der Salicylsäure im Harn — bestimmt. Er fand das erste Auftreten der Reaction in Fällen mit normalem Ablauf des Verdauungsprocesses zum Theil an der Grenze des normalen Maximums, in 72–75 Minuten, in anderen Fällen erst erheblich später — spätestens trat dieselbe nach 97 Minuten ein. Er erklärt aber, wie auch Brunner¹⁾, diese Methode für nicht genügend zuverlässig. Die Methode von Huber, Bestimmung der Zeit des Abklingens der Salicylsäurereaction im Harn unter normalen Verhältnissen 27 Stunden ist, soweit ich sehe, trotz ihrer offenkundigen Vorzüge, bei Phthisikern nirgends angewendet worden. Neuerdings hat man das Jodipin, das sich ja ebenfalls nur im Darm spaltet, zur Motilitätsbestimmung benutzt²⁾. In der Norm ist Jod 25, spätestens 65 Minuten nach der Verabreichung von einem Theelöffel Jodipin im Speichel nachweisbar. Bei den 4 Phthisen, die sich unter dem von Winkler und Stern untersuchten Material befanden, war keine Verzögerung der Reaction zu constataren. Sternberg³⁾ fand die Reaction bei Phthisikern des ersten Stadiums im Durchschnitt nach 50, bei solchen des zweiten nach 54, bei

1) Brunner, Zur Diagnostik der motorischen Insufficienz des Magens. *Disch. med. Wochenschr.* No. 7. 1889.

2) L. Winkler und C. Stern, Verwendung des Jodipins zur Functionsbestimmung des Magens. *Centralbl. f. inn. Med.* No. 33. 1899.

3) A. Sternberg, Die Verwendung des Jodipins zur Bestimmung der Magenmotilität. *Deutsche Medicinal-Ztg.* No. 36. 1900.

solchen des dritten nach 48 Minuten. Fünf Kranke des zweiten Stadiums zeigten erhebliche Verzögerung der Reaction (80–150 Minuten). Dieselben hatten allesammt objective und subjective Erscheinungen von Mageninsuffizienz, einer noch eine chronische Nephritis. Bei einem Kranken wurde auf Grund des rechtzeitigen Eintritts der Jodreaction die Diagnose *Dyspepsia nervosa* gestellt – der prompte Erfolg einer entsprechenden Diätänderung bestätigte dieselbe.

Die Resorptionsfähigkeit des Magens prüften Brieger und Bernstein mit Hilfe der Penzoldt'schen Jodprobe, Darreichung von 0,1 Kal. jodat in Gelatinekapsel. Das Maximum der Zeit, innerhalb deren unter normalen Verhältnissen zuerst Jod im Speichel nachweisbar ist, beträgt 15 Minuten. Brieger fand in der Mehrzahl der Fälle mit normaler Saftsecretion die Speichelreaction in 9–11 Minuten positiv. In den meisten anderen Fällen sowie auch in einigen Fällen mit normalem Chemismus betrugen die Reaktionszeiten 21–64 Minuten. Bernstein fand eine Verzögerung der Reaction bis zu 35 Minuten in drei Fällen von Lungentuberculose, in allen dreien fanden sich auch anderweitige Störungen der Magenmotilität. Doch ist bei zweien dieser Patienten eine Beeinflussung der Reaction durch das gleichzeitig vorhandene Fieber nicht von der Hand zu weisen, da nach Strecker's¹ Feststellungen das Auftreten der Jodreaction im Speichel durch Fieber bedeutend verzögert wird. Der Nachweis des Jods geschah meist mit Hilfe eines Starkekleisterpapiers, das im Dunkeln mit einer 5 proc. Lösung von Ammoniumsulfat getränkt war, wobei durch Zusatz von etwas Chlorwasser oder rauchender Salpetersäure blaue Jodstärke sich bildet. Jedoch ist dieses Reagenspapier nur wenige Tage haltbar. Deshalb empfehlen Denigès und Sabrazes², dasselbe lieber aus Starkemehl und salpetrigsaurem Natrium herzustellen; nach ihrer Vorschrift hergestelltes sei monatelang haltbar.

Die Mannigfaltigkeit der mitgetheilten secretorischen und motorischen Störungen, die Verschiedenheit der klinischen Auffassungen über dieselben legen mit Recht die Vermuthung nahe, dass sehr verschiedenartige pathologisch-anatomische Störungen ihnen zu Grunde liegen³. Eine Besprechung dieser Befunde liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

1) Strecker, Untersuchung über die Elimination des Jods im Fieber. Berliner klin. Wochenschr. No. 35. 1885.

2) G. Denigès und J. Sabrazes, Reagenspapier zum Nachweis von Jod bei klinischen Untersuchungen. Munch. med. Wochenschr. S. 2038. 1901.

3) Vgl. Schwalbe, Die Gastritis der Phthisiker vom pathologisch-anatomischen Standpunkte. Virchow's Archiv. Bd. 117. 1889. S. 316. W. Fenwick, Ueber den Zusammenhang einiger krankhafter Zustände des Magens mit anderen Organerkrankungen. Virch. Arch. Bd. 118. S. 187 u. 349. Sachs, Zur Kenntniss der Magenschleimhaut in krankhaften Zuständen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24. 1888 und andere Arbeiten.

X. CAPITEL.

Chemie der Darmverdauung und Resorption.

Von

A. Ott.

Ueber das Verhalten des Darmsaftes, der Galle und des Pankreassecretes bei Tuberculösen liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor; nach klinischen Erfahrungen wird man sie im Allgemeinen für normal ansehen müssen.

Die Resorption der Nahrung ist ebenfalls fast immer eine normale; sowohl Eiweissstoffe, als auch Fette und Kohlehydrate werden wie beim Gesunden aufgenommen. Systematische Untersuchungen, speciell mit Verwendung der sogenannten constanten Probediät fehlen allerdings, indess die Resultate der zahlreichen Stoffwechselversuche an Phthisikern beweisen es für Eiweiss und Fett wenigstens unwiderleglich. Specieell macht es nach den Untersuchungen von Blumenfeld¹⁾ keinen Unterschied, ob das Fett in der Form von Butter oder von Lipanin gereicht wird. Mit Hülfe der Gährungsprobe fanden allerdings Schmidt²⁾ bei je einem Fall von beginnender Phthise und von Lungenphthise mit Amyloid, Philippsohn³⁾ bei einem Fall von Pleuritis, sowie Kersbergen⁴⁾ bei einem Fall von Anaemia secundaria e phthis. pulm. leichte Vermehrung der Kothstärke, indess, wie Schmidt selbst hervorhebt, lässt sich aus den wenigen Beobachtungen ein Schluss auf irgend ein gesetzmässiges Verhalten nicht machen: theilweise ist der Koth nur einmal untersucht worden und da, wo man öfter nachsah, fand sich wieder

1) Die diätetische Verwerthung des Fettes beim Lungenschwindsüchtigen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

2) Die Faeces des Menschen im normalen und pathologischen Zustande. Berlin 1902, Hirschwald. Bd. 2. S. 177.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1900. No. 44—46.

4) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 68.

holt, dass ein rasch vorübergehender Zustand vorlag. An der normalen Resorption ändern auch mässige Diarrhoen nichts, wie aus den, allerdings an Typhuskranken angestellten Untersuchungen v. Hoesslin's¹⁾ hervorgeht, ebensowenig Darngeschwüre, letztere vermuthlich deshalb, weil dieselben immer nur einen verhältnissmässig geringen Theil der Darmwand einnehmen und die dazwischen liegenden gesunden Partien vicarierend eintreten. Fieber an und für sich, wenn es nicht allzuhoch ist, hat nach v. Hoesslin ebenfalls keinen Einfluss, während es nach Tschernoff²⁾ in ganz geringem Grade auf die Fettresorption schädigend wirkt. Wenn hingegen die Darmschleimhaut und die mesenterialen Lymphdrüsen amyloid degenerirt sind, wie das in einem von F. Müller³⁾ beschriebenen Fall eintraf, dann leidet die Resorption von Eiweiss in geringem, die von Fett aber in sehr erheblichem Grade, der Verlust durch den Koth betrug hier in Prozenten der aufgenommenen Mengen für Stickstoff 12,4, für Fett 32,9.

Mangelhafte Resorption ist demnach nicht im Stande, die Abmagerung des Phthisikers zu erklären. Jedoch wäre eine andere Erklärung hierfür denkbar. Nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse ist das Eiweiss nur so lange zur Ernährung und als Ersatz verloren gegangener Körpersubstanz tauglich, als es noch nicht weiter als höchstens bis zum Pepton zerschlagen ist; weitergehende Spaltungsproducte wie Leucin, Tyrosin u. dgl. sind für den Organismus werthlos, unter Umständen sogar direct schädlich. Nun könnte es unter pathologischen Bedingungen im Darm, speciell durch Einwirkung besonderer Bacterien, zu einer solch weitgehenden Zerschlagung des Eiweisses in grosserem Umfange kommen; das wird durch die gebräuchlichen Untersuchungsmethoden nicht zu unserer Kenntniss gelangen, da diese Zerfallsproducte ja resorbirt und der Koth dadurch stickstoffarm werden kann, wie unter normalen Bedingungen. In der That konnte E. Freund⁴⁾, als er den Dunndarminhalt von Lungentuberculosen, ohne Darmlocalisation, auf einige Nahrungsstoffe wie Milch, Brod, Eiweiss verimpfte, nachweisen, dass, während bei Einwirkung des Darminhaltes auf Milch unter normalen Verhältnissen nur etwa 8 pCt. des Gesamtstickstoffes in anderer Form als Eiweiss oder Pepton vorhanden war, bei Tuberculose etwa 35 pCt. in solcher Form auftreten. Ein Schüler Freund's, Laufer⁵⁾, hat diese Angaben für Kachexien aus anderer Ursache bestätigt. Die Zahl der

1) Experimentelle Beiträge zur Ernährung fiebernder Kranker. Virch. Arch. Bd. 89. 1882.

2) Ueber Absorbirung des Fettes durch Erwachsene und Kinder während fieberhafter und fieberfreier Erkrankungen. Virch. Arch. Bd. 98. 1884.

3) Untersuchungen über Icterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12. 1887.

4) Die Tuberculose, vom Verein „Heilanstalt Alland“ Wien 1898, Braumüller.

5) Ueber den Einfluss der Darmbacterien auf die Ausnutzung N-haltiger Nahrung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. diätet. u. physik. Med. Bd. 5. 1902.

Untersuchungen ist jedoch noch zu gering, um ein abschliessendes Urtheil zu gestatten; weitere Nachprüfungen sind jedenfalls erwünscht.

Die Darmfäulniss, ermittelt durch den Gehalt des Harnes an Aetherschwefelsäuren ist bei Verfütterung von nicht krankhaft veränderten Fleisch tuberculöser Thiere merkwürdiger Weise wesentlich grösser als bei Aufnahme des Fleisches gesunder Thiere, wie aus den Untersuchungen von Kutscher¹⁾ hervorgeht; gesundes Fleisch wird durch Beifügung von tuberculös veränderten Organen ebenfalls in bedeutend höherem Maasse der Darmfäulniss zugänglich.

1) Ueber Darmfäulniss nach Verfütterung von Fleisch tuberculöser Rinder. Arch. f. Hyg. Bd. 27. 1896.

XI. CAPITEL.

Chemie des Harns.

Von

P. Clemens.

Wir behandeln im Folgenden die sehr zahlreichen qualitativen und quantitativen Veränderungen, die der Harn bei tuberculösen Erkrankungen erleiden kann. Wir werden uns dabei stets die Unterschiede vor Augen halten müssen, die durch physiologische Momente, wie Körpergewicht, Grösse, Alter, Geschlecht, verschiedene Nahrung, verschiedene Qualität und Quantität der Getränke, den Wechsel von Tag und Nacht u. s. w. bedingt sind. Wir werden berücksichtigen müssen, dass viele Substanzen nicht nur durch den Harn, sondern auch durch den Stuhl, ja manche auch durch den Schweiss ausgeschieden, manche im Sputum expectorirt werden, dass manche in einem Exsudat oder Transsudat in grosser Menge aufgespeichert werden, so dass eine Verringerung derselben im Harn in der verschiedensten Weise zu Stande kommen kann. Wir werden schliesslich nach Möglichkeit analysiren müssen, welche Veränderungen wir der Tuberculose direct, der Infection resp. Intoxication, und welche wir ihren weiteren Symptomen, dem Fieber, der Inanition u. s. w. zuzuschreiben haben¹⁾.

Die Menge des Harns ist bekanntlich nicht nur auf die relativen Mengen seiner chemischen Bestandtheile von erheblichem Einfluss. Sie wechselt beim Phthisiker sehr. Sie hängt einerseits ab von der Aufnahme von Flüssigkeit und fester Nahrung, welch' letztere ja immer

1) Ausser den jeweils angeführten Einzelarbeiten sind natürlich auch die bekannten Lehrbücher und zwar neben dem altbewährten von Neubauer und Vogel, resp. Huppert und Thomas (Wiesbaden 1898) und dem Leube-Salkowski'schen (Berlin 1882) auch noch das eben erschienene schätzbare Werk von Blumenthal: *Pathologie des Harnes am Krankenbett* (Urban und Schwarzenberg 1903) benutzt worden.

erhebliche Mengen Wasser enthält, andererseits von der Abgabe durch Haut, Magen, Darm und Lungen und schliesslich von der Retention im Körper durch Exsudate, Transsudate, Oedeme und von dem wohl auch normaler Weise wechselnden Wassergehalt der Organe. In erster Linie ist Nahrungsaufnahme, Fieber und Zustand der Verdauung von Einfluss auf die Harnmenge. Weiterhin wird auch der Feuchtigkeitsgehalt der Luft und die Menge des Sputums darauf einwirken. Nach Salkowski und Leube ist die Urinmenge im Grossen und Ganzen der Höhe des Fiebers adäquat verringert, zuweilen vermehrt, namentlich wenn Schweisse und Diarrhöen zurücktreten, wie dies nach Geist¹⁾ hauptsächlich für die Phthise im hohen Greisenalter zutrifft. Jedenfalls ist die Verminderung der Harnmenge beim fieberhaften Tuberculösen keineswegs so regelmässig, wie bei acut fieberhaft Erkrankten.

Diejenigen Affectionen, die an sich die Harnmenge verändern, haben natürlich auch beim Phthisiker dies zur Folge: die beiden Formen des Diabetes und die verschiedenen Nierenaffectionen. Diabetes insipidus complicirt sich bekanntlich nach längerem Bestande häufig mit Lungentuberculose, Diabetes mellitus wohl noch häufiger. Nach Robin²⁾ vermindert sich hier meist die Polyurie mit dem Auftreten und Fortschreiten der Lungentuberculose — wie ja überhaupt in der letzten Zeit ante finem und beim Hinzutreten von Complicationen. Acute, chronische parenchymatöse und Stauungsniere gehen mit verminderter Harnmenge einher, primäre und secundäre Schrumpfnieren vermehren immer, Amyloid und Nierentuberculose meist die Harnmenge. Bei Nierentuberculose ist, wie auch Cathérine Iscovesco³⁾ bestätigt, die Polyurie oft intermittirend, bei Amyloid findet sie sich nach ihren Angaben nur im Beginn der Erkrankung, geht nachher, und zwar häufig sehr rasch, in Oligurie über.

Dass functionelle und organische Hirnleiden, speciell auch Meningealtuberculose, eine Steigerung der Harnmenge, intercurrente fieberhafte Affectionen anfangs Abnahme, in der Reconvalescenz Steigerung, dass viele Herzleiden Veränderungen der Harnmenge mit sich bringen, muss bei der Beurtheilung solcher Veränderungen bei Tuberculose berücksichtigt werden. — Ausführlich mit dem Studium der Harnmenge, besonders auch in den verschiedenen Stadien der Phthise haben sich Robin (l. c.) und Iscovesco (l. c.) beschäftigt. Sie fanden:

1. dass die durchschnittliche tägliche Harnmenge leicht vermehrt ist in der ersten Periode, normal in der zweiten, vermindert in der dritten;

2. dass in jeder Periode eine gewisse Anzahl Kranker sich merkbar vom Durchschnitt entfernen und übernormale Harnmengen entleeren.

— — —

1) Geist, Klinik der Greisenkrankheiten. Erlangen 1857—60. S. 358.

2) A. Robin, Des variations de la quantité de l'urine et de leurs significations cliniques. Arch. gén. de méd. Mai et Juin 1894.

3) Cathérine Iscovesco, La fonction urinaire chez les Tuberculeux. Paris 1902.

Eine solche Polyurie, d. h. die Entleerung einer mittleren Menge von 1800–4300 ccm, finden sie bei 15 von 78 Phthisikern, d. h. in annähernd 20 pCt. der Fälle. Sie kommt nicht durch reichlichere Flüssigkeitsaufnahme zu Stande und ist bei jüngeren Kranken häufiger als bei älteren. Nicht selten tritt sie auf, ehe klinische Symptome einer Tuberculose vorhanden sind, als Polyurie pré-tuberculeuse, wobei jedoch zweifellos schon die Anwesenheit von Tuberkelbacillen die Ursache ist. Gelegentlich kann durch sie die Vermuthung einer beginnenden Tuberculose nahegelegt werden. Ihre Ursachen sind verschiedene. Manchmal, freilich recht selten, sei ist durch Phosphaturie bedingt. Die verschiedenen Arten von Nierenerkrankung sind nicht seltene Ursachen, Diabetes und Nervenleiden gelegentliche. Ein Theil aber, so namentlich die Fälle von Polyurie pré-tuberculeuse, ist direct durch den Reiz der tuberculösen Infection zu Stande gebracht, es sind Polyuries réactionelles. Solche kommen auch vorübergehend vor: Robin beschreibt einen Fall, wo nach dreitägigem mässigem Fieber die Harnmenge eine Anzahl Tage 9–12 Liter betrug. In einem anderen Falle hat er eine Harnmenge von 20 Litern beobachtet, wobei der Harn zugleich opalescend und hellrosa war; derselbe enthielt Hämoglobin, im Sediment wurden Trümmer rother Blutkörperchen, Fetttropfen und Krystalle von Fettsäuren gefunden – man wird schwer die Vermuthung unterdrücken können, dass es sich hier um beginnende Nierentuberculose gehandelt hat.

Erhebliche Oligurie ist ja bei progressiver Phthise recht häufig. Robin beschreibt sogar einen Fall von dreitägiger Anurie; die Ursachen sind verminderte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Schweiße, Diarrhoen, reichliche Sputa.

Die Harnreaction.

Jede reichlichere Nahrungsaufnahme führt zur Abscheidung von Säure in den Magen und gleichzeitig zur Verminderung der Acidität oder selbst zu alkalischer Reaction des Harnes. Bei reiner Fleischnahrung wird der Harn stark sauer, bei vegetabilischer Nahrung neutral oder alkalisch. Ebenso wirken kohlensaure und pflanzensaure Alkaben oder Früchte, die solche enthalten – schon 1 g kohlensauren Alkali's genügt, um den Harn deutlich alkalisch zu machen.

Nach Quincke¹⁾ wirkt ebenso die Resorption alkalischer Transsudate aus dem Unterhautzellgewebe oder serösen Höhlen; in der Krankheitsperiode, wo bei Nephritis, Herzkrankheiten, Pleuritis, Ascites diese Flüssigkeitsansammlungen unter vermehrter Diuresis verschwinden, wird der Harn sehr häufig alkalisch und zwar um so leichter, je schneller die Resorption vor sich geht, je mehr von dem aufgespeicherten Wasser und Alkali als in gegebener Zeit wieder in Blut und Harn übertritt. In gleichem Sinne

1) H. Quincke, Ueber einige Bedingungen der alkalischen Reaction des Harns. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VII. 1884. Suppl. S. 22.

wirkt Säureentziehung durch Schwitzen, Erbrechen, Magenspülung. Umgekehrt erhöht die Ansammlung der oben erwähnten alkalischen Flüssigkeiten im Körper den Säuregrad.

Bei Magenleiden, die mit Hyperacidität einhergehen, ist der Harn häufig alkalisch¹⁾; auch functionelle und organische Nervenleiden disponiren zu alkalischer Beschaffenheit des Harns.

Tuberculöse Erkrankungen des Harnapparates ändern die Reaction nicht.

Nach Bernheim²⁾, Le Coat de Kervéguen³⁾ und vielen anderen französischen Autoren ist bei Phthise Herabsetzung der Acidität eine häufige Erscheinung und stets ein signum mali ominis. Hale White⁴⁾ findet bei Phthise nicht selten eine auffallend hohe Acidität und ein relativ langes Erhaltenbleiben der sauren Reaction selbst bei höheren Temperaturen. Bei gewöhnlicher Temperatur hielt sich die saure Reaction öfters mehrere Wochen, gelegentlich bis zu 4 Monaten.

Das **specifische Gewicht des Harns** steht im Allgemeinen im umgekehrten Verhältniss zur Harnmenge. Im Fieber wird es verhältnissmässig höher sein, als man der Harnmenge nach erwarten sollte. Ja es wird, da die Diurese die Ausscheidung mancher Harnsubstanzen fördert, das Verhältniss zwischen Harnmenge und specifischem Gewicht gelegentlich ein gerades werden können, wie das bei anderen fieberhaften Krankheiten, z. B. in einem Fall von croupöser Pneumonie gelegentlich constatirt ist⁵⁾.

Dass die **Farbe des Harns** mit höherem specifischem Gewicht meist dunkler wird, ist bekannt. Wegen der einzelnen, die Färbung des Harns bei Tuberculose bestimmenden Momente sei auf die Kapitel über Phenole, den blauen und den schwarzen Harn, sowie über die Farbstoffe verwiesen --- nur sei hier noch kurz auf die Verfärbungen nach Eingabe einiger bei Tuberculösen häufiger verabreichter Medicamente hingewiesen. Nach reichlicher Einnahme von Carbol, Guajacol, Kreosot, Resorcin, Naphthalin wird der Harn grünlich bis dunkelbraun, nach Trional und

1) Die neuere Literatur siehe bei: E. Friedberger, Ueber das Verhalten des Urins bei Erkrankungen des Magens. Deutsches Arch. f. klin. Medicin. Bd. 65. S. 566. 1900.

2) S. Bernheim, Du pronostic de la Tuberculose. Referirt Zeitschr. f. Tub. Bd. III. S. 364.

3) G. le Coat de Kervéguen, Le terrain tuberculeux et sa transformation. Paris, Boyer 1902.

4) W. Hale White, On a condition of the urine met with in Phthisis. Brit. med. Journ. p. 1070. 1892.

5) R. Catto, Ueber den Einfluss des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure und der übrigen wesentlichen Harnbestandtheile. Preisschr. Göttingen 1888. S. 7.

Sulfonal kann er durch Abscheidung von Hämatoporphyrin rothweinfarben werden, nach Eingabe von Pyramidon, Antipyrin, Purgativ werden andere rothe Farbstoffe abgeschieden. Stark goldgelb und bei alkalischer Reaction roth erscheint er nach Gebrauch von Senna, Rhabarber oder Santonin.

Man hat heute wieder mehr als in den vergangenen Jahrzehnten die Neigung, zum Ersatz für complicirte und zeitraubende Einzelanalysen nach einfachen, summarischen Methoden zu suchen. Schon die Bestimmung des specifischen Gewichtes wäre hierher zu rechnen. Dasselbe würde sich auch ergeben, wenn wir Harnmenge und Quantität der einzelnen gelosten Bestandtheile kennen. Ungefähr gleich viel und gleich wenig, wie wir aus der Kenntniss von Harnmenge plus specifischem Gewicht erfahren, sagt uns die Kenntniss der Summe der **fixen Bestandtheile** des Harns.

Robin¹⁾ hat ihr Verhalten bei Lungentuberculose eingehend studirt und glaubt daraus gewisse prognostische Schlüsse ziehen zu können. Er findet bei 46 Kranken, die starben, im Durchschnitt 29,48 g résidu fixe, bei 6, die sich verschlimmerten, 32,93, bei 21, die sich besserten oder gleich blieben, 50,81 g. Diesen Verschiedenheiten dürften wohl in erster Linie Unterschiede der Nahrungsaufnahme resp. Resorption zu Grunde liegen. Wie wenig regelmässig diese Unterschiede sind, zeigt am besten ein Blick in Abschnitt VI, wo freilich nur von 11 Kranken gewonnene Werthe für das erste, zweite und dritte Stadium verzeichnet sind, und zwar 44,00, 50,99, 65,85 g, also Werthe, die sich gerade umgekehrt verhalten, wozu Robin freilich erklärend bemerkt, dass die Kranken des ersten Stadiums alle an Magenbeschwerden litten, während die des dritten Stadiums sehr reichlich Nahrung aufnahmen. Robin betrachtet jeden Phthisiker, dessen tägliche Ausscheidung an festen Stoffen nicht mehr 30 g beträgt, als im Beginn der kachektischen Periode befindlich. Er meint ferner, dass eine fortschreitende Abnahme der festen Substanzen des Harns ohne Neigung zum Fettansatz auf eine Verschlimmerung der Krankheit zu beziehen ist.

Er betrachtet noch besonders eingehend das Verhältniss der anorganischen Substanzen zur Summe der festen Stoffe überhaupt. Er bezeichnet diesen Procentsatz als coefficient de déminéralisation und findet denselben in den ersten Perioden der Phthise höher als in den letzten. Absolut ist nach seinen Zahlen die Abscheidung der anorganischen Stoffe im letzten Stadium grösser als im ersten. Und doch hält er nat. Glaube diese déminéralisation für eine Grundlage der Disposition und leitet aus dieser „Thatsache“ weitgehende Consequenzen für die Therapie ab. Dass über eine Verarmung des lebenden Körpers an bestimmten Stoffen nur eine quantitative Feststellung aller Aufnahmen und Ausscheidungen dieser Stoffe Auskunft geben kann, dass die vor-

1) Albert Robin, Des variations du résidu fixe de l'urine et des indications cliniques qui en résultent. Arch. gén. de Méd. April 1895.

liegenden exacten Untersuchungen jene Hypothese keineswegs zu stützen geeignet sind, werden wir bei Besprechung der Kalk- und Magnesiaabscheidung näher ausführen.

Gaube hat auch noch speciell das Verhältniss des Gesamtstickstoffs zur Summe der anorganischen Bestandtheile des Harns ins Auge gefasst: er findet es unter normalen Verhältnissen kleiner als Eins, bei Tuberculösen umgekehrt.

(Gaube¹⁾) fand bei einem Gesunden

Stickstoff 15,24

Matières minérales 18,50

und Boureau¹⁾ beim Tuberculösen im Mittel

Stickstoff 10,11

Matières minérales 9,0.

Auch mit Hilfe der **Kryoskopie** hat man den Harn der Tuberculösen untersucht und sich so ein complexes Bild seiner Constitution einerseits, der Functionsfähigkeit der Niere andererseits zu machen gesucht. Die Erniedrigung des Gefrierpunktes ist abhängig von der Anzahl von Molekülen, die im Harnwasser gelöst sind. Bei Erhöhung der Quantität der gelösten Substanzen wird die Erniedrigung geringer — im Fieber, bei geringer Wasseraufnahme etc. Bei verminderter oder veränderter Abscheidung grösser — bei geringer Nahrungsaufnahme, Retention von Harnbestandtheilen im Blute u. s. w. Für Vergleiche Gesunder und Kranker bietet einen Anhalt die Berechnung des Werthes $\frac{\Delta \cdot V}{P}$

wobei Δ die Erniedrigung des Erstarrungspunktes, V das Gesamtharnvolumen in 24 Stunden und P das Gewicht der betreffenden Person darstellt. Diesen Werth giebt Grasset²⁾ für Gesunde auf 3000—4000 an. Er fand bei einem Tuberculösen mit Nierenamyloid die Werthe 2259, 1450, 4781, 1575, 2502. Bei einem zweiten Kranken zu gewöhnlichen Zeiten 3200—3900, jedoch an zwei Tagen, an denen höheres Fieber bestand, annähernd 6000. In einem dritten Fall 7458, 4971, 5469, 2734. In einem vierten Fall giebt er 6000—2700, in einem fünften 2700—7500 an. Die Werthe unterscheiden sich von den von Achard und Loeper erhaltenen hauptsächlich durch ihre Ungleichmässigkeit, auch bei den gleichen Individuen. Zur Erklärung dieses Verhaltens nimmt Grasset schubweise Ausscheidungen (débâcles successives) an.

Grasset setzt in Uebereinstimmung mit Bouchard — ja zweifellos nicht völlig mit Recht — voraus, dass von allen Nahrungsbestandtheilen

1) Citirt nach: Gabriel le Coat de Kervéguen, *Le terrain tuberculeux et sa transformation*. Paris, L. Boyer, 1902. S. 25.

2) Emil Grasset, *La cryoscopie et son application chez les Tuberculeux*. Thèse de Paris 1901.

allen das Chlornatrium keinerlei Veränderungen im Organismus erleidet. Er betrachtet den Rest der gelösten Harnbestandtheile als verarbeitete Substanz *molecule élaborée* und rechnet aus der obigen Zahl durch Abzug des Werthes, der auf den durch Titration ermittelten Chlorsalzgehalt entfallen wurde, einen Vergleichswerth dieser verarbeiteten Substanz aus. Dieser Werth wäre beim normalen Menschen 2000–2500. Er erhält für Fall I die Zahlen: 1139, 938, 916, 804, 827. Für Fall II auch während der Fieberzeit nur 1400–1800, für Fall III 1346, 1008, 2610, 1244. Fall IV zeigt wiederum einen Wechsel zwischen 862 und 1300. Wenn schon diese Differenzen die erhaltenen Werthe als nicht durchaus constant für den einzelnen Fall erscheinen lassen, so sollte wenigstens ihre Deutung durch eingehende Darlegung des übrigen Befundes ermöglicht werden. Leider giebt dieser Autor, wie so manche andere auf diesem Gebiete, weder eine ausführliche Krankengeschichte noch eine genauere Harnanalyse noch auch nur den, etwa wechselnden Eiweissgehalt bei den Albuminurien.

Bei einer tuberculösen Erkrankung hat ja die Kryoskopie sich als ausserordentlich werthvoll für die Feststellung, ob die Erkrankung einseitig oder doppelseitig ist, und damit für die Indicationsstellung für einen chirurgischen Eingriff erwiesen; bei der Nierentuberculose. Es wurde uns in dieser Uebersicht über die pathologische Chemie der Tuberculose zu weit führen, wenn wir hier auf diese Untersuchungsmethode und ihre Ergebnisse ausführlicher eingingen. Ich will nur die neueste Literatur über diesen Gegenstand anführen, damit sich der Leser dort genauer orientiren kann¹.

Ausserdem hat nach v. Koranyi² die Kryoskopie einen nicht geringen Werth für die Feststellung, ob bei einem pathologischen Erguss zu Zeit Exsudation, Stillstand oder Resorption statthat. Auch kann sie zur Beurtheilung von Herz- und Nierencomplicationen Verwendung finden.

Man hat, wie hier kurz erwähnt sei, noch die Bestimmung einer anderen physikalisch-chemischen Constanten, die des Brechungs expo-

1 J. Lindemann, Concentration des Harnes und Blutes bei Nierenkrankheiten mit einem Beitrag zur Lehre von der Uramie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 65. S. 1, sowie 421 u. 425. 1900.

O. Rumpel, Ueber die Bedeutung der Gefrierpunktsbestimmungen von Blut und Harn für die Nierenchirurgie. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 29. S. 638. 1901.

G. v. Illyés u. G. Kovess, Der Verdunstungsversuch im Dienste der funktionellen Nierendiagnostik. Berl. klin. Wochenschr. S. 321. 1902.

O. Rumpel, Erfahrungen über die praktische Anwendung der Gefrierpunktsbestimmungen von Blut und Harn bei Nierenerkrankungen. Münchener med. Wochenschr. No. 1 ff. 1903.

2 A. v. Koranyi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIII und XXXIV. 1897 u. 98.

menten, für diagnostische Zwecke zu verwerthen gesucht¹⁾ - ausge-
dehntere Untersuchungen mit dieser Methode stehen noch aus.

Kali und Natron.

Die Mengen der im Harn erscheinenden Alkalien sind auch beim Gesunden sehr verschieden gross. Sie sind in hohem Grade abhängig von der Art der Nahrung und dem Ernährungszustand. Bei Fleischkost wird mehr Kali ausgeschieden als bei vegetarischer Kost. Bei gemischter Kost übertrifft die Menge des Natrons die des Kali's um 1-4 Zehntel. Bei Consumption von Körpersubstanz kann die Kaliauscheidung die des Natrons bedeutend überwiegen, so dass z. B. Cetti²⁾ schliesslich dreimal soviel Kali als Natron abschied - die absolute Menge der Alkalien war natürlich verringert. Ebenso steigt im Fieber die Ausscheidung des Kali's, während die Natriumausscheidung sinkt³⁾. Mit dem Sputum wird eine bestimmte Menge Kali aus dem Körper entfernt: Salkowski fand in einem Falle von Lungengangran gleichzeitig eine relative Verringerung des Harnkali und eine Steigerung des Sputumkali. Auch durch den Schweiss können gerade bei Phthisikern nicht unerhebliche Alkalimengen aus dem Körper entfernt werden; im normalen Schweisse überwiegen ja bedeutend die Natronsalze - ob sich dieses Verhältniss bei Fiebernden und speciell bei Tuberculösen etwa ändert, darüber habe ich nichts verzeichnet gefunden.

Richard Meyer⁴⁾ macht nähere Angaben über die Ausscheidung der Alkalien bei Phthuse, berechnet auf die Chloride. Er hat den Einfluss der Nahrung ausgeschaltet und möglichst fieberfreie Fälle gewählt. Er fand bei zwei progressen Phthisen das Verhältniss von KCl zu NaCl wie 3:1 und 3,5:1, bei einer mässig progressen wie 1:5, bei einer incipienten wie 1:3, also in den beiden letzten Fällen das normale Verhalten. Ob die relativ vermehrte K-Ausscheidung der progressen Fälle nur der fortschreitenden Consumption oder dem Krankheitszustand als solchem zuzuschreiben ist, bleibt zweifelhaft - die Fälle waren nicht im N-Gleichgewicht, auch über das Körpergewicht ist nichts mitgetheilt. Eine gründliche Wiederholung solcher Untersuchungen in Berücksichtigung der Feces und des Sputums, womöglich über eine längere Zeit hin durchgeführt, wäre für unsere Kenntniss des Stoffwechsels der Tuberculose von hohem Werthe.

1) Alexander Straßell, Ueber eine neue Methode der Urin- und Blutuntersuchung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 69. 1901.

2) Munk, Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berl. klin. Wochenschr. S. 432. 1887.

3) F. Salkowski, Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalisalze. Virch. Arch. Bd. 53. S. 209. 1871.

4) Richard Meyer, Die Ausscheidungsverhältnisse der Kalium- und Natriumsalze bei Carcinomkachexie und Phthuse. Deutsche med. Wochenschr. S. 625. 1900.

Beim einzelnen Anfälle des hektischen Fiebers geht nach v. Moraczewski¹⁾ die Natriumausscheidung der des Chlors nicht parallel. Erstere sinkt auf der Fieberhöhe, sinkt dann noch mehr, erreicht das Minimum in der postfebrilen Zeit und das Maximum in der präfebrilen Periode. Das Kalium steigt mit dem Fieber, fällt dann bis zur Apyrexie stetig, wo es sein Minimum erreicht, während das Maximum auf der Fieberhöhe liegt.

Die alkalischen Erden **Kalk und Magnesia** sind regelmässige, an Menge wechselnde Bestandtheile des Harns. Sie sind vorzugsweise, aber nicht ausschliesslich an Phosphorsäure gebunden — eine Bestimmung der Erdphosphate gestattet daher noch keinen Schluss auf das Quantum der Erden, von denen häufig ein Theil an Kohlensäure, Oxalsäure, Schwefelsäure und Harnsäure, unter pathologischen Verhältnissen wohl auch noch an andere Säuren (Fettsäuren, Oxysäuren?) oder Albumosen gebunden ist.

Nach den Bestimmungen von Neubauer beträgt die Kalkausscheidung im 24 stündigen Harn der Erwachsenen im Mittel 0,160 (CaO), mit Schwankungen zwischen 0,12 und 0,25, die Magnesiaausscheidung 0,23 (0,18—0,28). Senator²⁾ giebt als Mittelwerth des Kalks 0,2 bis 0,35. Andere finden noch höhere Werthe, so schied Schetelig³⁾ in 24 Stunden 0,353—0,513 Kalk aus. Die Menge ist abhängig vom Alter (bei alten Leuten geringer), vom Körpergewicht, vom Kalkgehalt der Nahrung⁴⁾, von der Verdauungskraft des Darmes, der Art des Stuhlganges (reichliche Darmausscheidungen vermindern die Menge der im Harn ausgeschiedenen Erden), der Menge des eingeführten Getränkes. Im Gegensatz zu Schetelig, der bei der Inanition eine Verminderung der Kalksalze fand, constatirte Munk (l. c.) beim Hungerkünstler Cetti eine deutliche Vermehrung der Erden; entsprechend dem Eiweisszerfalle hätte man nur etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der thatsächlichen Kalkausscheidung erwarten dürfen. Er führt diesen Befund auf Einschmelzung von Knochengewebe zurück. In fieberhaften Krankheiten ist die Kalkausscheidung nach Beneke⁵⁾ und Senator⁶⁾ bedeutend vermindert.

Beim hektischen Fieber fällt die Calciumausscheidung mit Beginn

1) v. Moraczewski, Ueber die Ausscheidung der Harnbestandtheile bei Fieberbewegungen. Virch. Arch. 155. S. 37. 1899.

2) H. Senator, Die Kalkausscheidung im Harn bei Lungenschwindsucht. Charité-Ann. VII. Jahrg. 1882.

3) Schetelig, Ueber die Herstammung und Ausscheidung des Kalks im gesunden und kranken Organismus. Virch. Arch. Bd. 82. S. 437. 1880.

4) Albert Riesell, Ueber die Phosphorsäureausscheidung im Harn bei Einnahme von kohlensaurem Kalk. Hoppe-Seyler's Medicin.-chemische Untersuchungen. Heft III. 1869.

5) F. W. Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1874.

6) H. Senator, Ueber Indican- und Kalkausscheidung in Krankheiten. Centralblatt f. d. med. Wissenschaften. S. 389. 1877.

des Fiebers, nimmt dann noch etwas ab und fällt in der Apyrexie auf das Minimum. Das Maximum liegt in der präfebrilen Zeit¹⁾.

Nachdem Senator schon in seiner ersten Veröffentlichung eine Vermehrung des Kalkes im Harn der Phthisiker constatirt hatte, bestritt Schetelig diesen Befund. Er fand zwar bei einer Phthisis progressa eine Durchschnittsmenge von 900 mg in 24 Stunden, er giebt zwar zu, dass von seinen 6 Phthisikern 4 starke Producenten an Kalk sind, ohne es excessiv zu sein — führt aber die Steigerung auf die meist vermehrte Wasseraufnahme zurück. Er schliesst: „eine pathologisch-essentielle Vermehrung der Kalkausscheidung in chronischen Leiden der Brustorgane ist nicht nachgewiesen und überhaupt unwahrscheinlich“.

Senator hat in 4 Fällen von Lungentuberculose mehrfach den Kalk quantitativ bestimmt. Er fand — ich sehe von seinem Fall I, bei dem mehrfach Harn verloren gegangen ist, ab — als Durchschnittswerte von 3, 5 und 4 Analysen 0,379, 0,2136 und 0,4296. Er schliesst daraus: „es ist sicher, dass bei Lungentuberculose abnorm viel Kalk mit dem Harn ausgeschieden wird, selbst bei geringer Nahrungszufuhr und trotz vorhandener Diarrhoen.“ Dass gerade bei Phthise eine besonders hohe Kalkausscheidung vorkommt, zeigt auch eine Analyse von Stokvis²⁾. Derselbe fand bei einer rasch fortschreitenden Lungentuberculose 0,5024 CaO — in einem andern Falle freilich nur 0,1995. Auch Croftan³⁾ findet selbst im Frühstadium der Tuberculose eine über die Norm gesteigerte CaO-Abscheidung und schreibt ihr diagnostischen Werth zu.

Bei einem Tumor albus des Sprunggelenkes fand Soborow⁴⁾ Werthe von 0,3546 und 0,3838 — wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass bei Knochenkrankheiten meist die Kalkausscheidung durch den Harn steigt.

Als Quelle des Harnkalks vermuthet Senator die Lunge und beruft sich darauf, dass Kussmaul und Schmidt in tuberculösen Lungen fast die doppelte Kalkmenge wie in gesunden Lungen nachgewiesen haben.

Dass wirklich von verkalkten Herden aus so erhebliche Mengen wieder in den Kreislauf gelangen sollten, dass sie dauernd den Kalkgehalt des Harns vermehren, scheint mir recht unwahrscheinlich. Bei einer solchen Deutung würde auch durchaus nicht die Erfahrung von Toralbo⁵⁾ passen, dass der Kalkgehalt bei Phthise nur im Anfang erhöht, später aber vermindert ist.

1) v. Moraczewski, l. c. S. 57.

2) J. B. Stokvis, Rapport sur l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine dans la phthise pulmonaire. Congrès périodique international des sciences médicales. Amsterdam. 1879.

3) Croftan, A. C., The urinary Calcium Excretion in Tuberculosis. Journal of Tuberculosis. Jan. 1903.

4) S. Soborow, Ueber die Kalkausscheidung im Harn. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. S. 609. 1872.

5) Toralbo, Sull'eliminazione del calcio per le urine. Rivista clinica terap. LIII 1889. Ref. Centralbl. f. klin. Med. II. S. 19. 1890.

So viel ersieht man jedenfalls aus den widersprechenden Angaben, dass keineswegs durchgehends, etwa auch nur in bestimmten Stadien der Phthise, eine Vermehrung der Kalkabscheidung im Harn nachgewiesen ist. Und wäre diese selbst festgestellt, so darf man doch daraus nicht auf eine Kalkverarmung des Organismus schliessen, so lange nicht die Verluste im Stuhl, mit dem ja bedeutend grössere Mengen an Kalk sowohl wie an Magnesia den Körper verlassen, und im Sputum (und womöglich auch die Kalkaufnahme festgestellt ist¹⁾. Die einzige Untersuchung, die diesen Anforderungen Genüge leistet, stammt von Ott²⁾. Er hat mit allen Cauteilen die Kalk- und Magnesiabalanx von 5 Phthisikern festgestellt, eine gleichmässige Kost, deren Gehalt an N, CaO und MgO genau bestimmt war, wurde schon 2 Tage vor Beginn der Untersuchung gereicht. Die Untersuchung dauerte in einem Fall 3, sonst 4 Tage. Er fand in keinem Falle einen Verlust des Körpers an Kalk und Magnesia, in zwei Fällen annähernd gleiche Werthe für Einnahme und Ausgabe dieser Stoffe, in den übrigen eine geringe Retention an Kalk, die wohl nur auf zeitweilig langsamere Ausscheidung beruhte. Die Patienten waren theils betteten, theils mit geringem bis massigem Fieber behaftet. Ob rasch fortschreitende Fälle, bei denen infolge von Fieber oder Appetitlosigkeit eine hinreichende Nahrungszufuhr nicht möglich ist, sich anders verhalten, etwa ähnlich dem Hungerkünstler Cetti³⁾, oben, müssen erst weitere Untersuchungen lehren.

Die durchschnittliche Kalkausscheidung des Phthisikers durch den Harn beträgt nach Ott's Befunden 0,282 (Mittel aus 19 Analysen), die durchschnittliche Magnesiainmenge 0,109 (12 Analysen). Dies stimmt überein mit den Befunden von Castranuova⁴⁾, der bei Tuberculosen eine geringe Verminderung fand. Die Hauptquelle für beide Erden ist stets die Milch — diese Thatsache dürfte geeignet sein, sehr weitgehende Differenzen zu erklären.

Sehr abweichend lauten die Befunde französischer Autoren, die ihnen eine Grundlage für die, wie es scheint, in Frankreich fast allgemein anerkannte Hypothese liefern, es beruhe die Disposition für Tuberculose in einer Verarmung des Organismus an Mineralien, vorzugsweise an Kalk und Magnesia. Gaube⁵⁾ fand bei 12 normalen Individuen im Durchschnitt auf 1000 Harn an Kalk und Magnesia 0,336229, bei 12 Individuen, deren Eltern oder Grosseltern an Tuberculose gestorben waren, 0,6060179, also eine durchschnittliche Mehrausscheidung von 0,2697889.

1) Vergl. dazu: v. Noorden u. K. Belgardt, Zur Pathologie des Kalkstoffwechsels. Berl. klin. Wochenschr. S. 235. 1894.

2) A. Ott, Zur Kenntniss des Kalk- und Magnesiastoffwechsels beim Phthisiker. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 70. S. 582.

3) M. J. Gaube, De la chaux et de la Magnésie chez les descendants de tuberculeux. Comptes rendus des séances et mémoires de la société de Biologie. Bd. 46. 1894.

4) Nuova Riv. clin. therap. Bd. III. No. 7. Cirt nach Blumenthal.

Eine Nachprüfung dieser Befunde von anderer Seite hat, soweit ich sehe, bisher nicht stattgefunden.

Zahlenmässige Beläge, dass beim ausgesprochen Tuberculösen dauernd diese déminéralisation statt habe, finde ich nicht — wohl aber sehr weitgehende und phantasievolle Consequenzen aus dieser Anschauung ¹⁾.

Die Menge des ausgeschiedenen **Ammoniaks** ist hauptsächlich abhängig von dem Quantum der im Harn abgeschiedenen Säuren, deren Neutralisation, soweit nicht die anderen Alkalien zureichen, dem Ammoniak zufällt. Im Fieber, bei dem ja stets mehr Säuren in den Harn übergehen, ist daher auch die Quantität des Ammoniaks (normaler Weise 0,3—1,2 pro die) vermehrt. Bei einer fieberhaft verlaufenden Phthisis fand Leube ²⁾ die Ammoniakausscheidung fast dreimal so gross als bei der gleich genährten Controlperson. Er fand 0,419 NH₃ gegen 0,15 bei letzterer. Starke Dyspnoe bringt im Experimente eine Steigerung der Ammoniakausscheidung hervor ³⁾. Im Hunger ist die Ammoniakausscheidung vermindert ⁴⁾.

Während des einzelnen Anfalls von hektischem Fieber gestaltet sich nach v. Moraczewski (l. c.) die Ammoniakausscheidung so, dass während der Fieberhöhe mehr ausgeschieden wird, die Menge dann sinkt, in der Apyrexie ihr Minimum erreicht und in der präfebrilen Periode steigt.

Beim Stehen des Harnes geht der Harnstoff bekanntlich durch Gährung leicht in kohlensaures Ammoniak über — es darf daher gerade zum Ammoniaknachweis nur ganz frischer Harn verwendet werden.

Die Methoden zur quantitativen Bestimmung des **Eisens** im Harn waren bisher so ungenaue, dass die Ergebnisse der Autoren ausserordentlich von einander abwichen. Die Angaben über den Eisengehalt des normalen Harns schwankten zwischen 0,75 und 10,5 mg ⁵⁾. Erst neuerdings scheint die Frage nach dem Eisengehalt des normalen Harns definitiv beantwortet: Hoffmann (l. c.) fand im Durchschnitt 1,09 mg. Neumann und Mayer ⁶⁾ mit einer anderen Methode 0,983. Hoffmann

1) Wer sich näher darüber orientiren will, sei auf das dreibändige Werk: Gaube, Cours de minéralogie biologique verwiesen (Paris, A. Maloine 1901.)

2) W. Leube, Virch. Arch. Bd. 53. S. 209.

3) Reale und Boeri, Ueber die im Gefolge von Sauerstoffmangel im Organismus eintretenden Organveränderungen. Wiener med. Wochenschr. S. 1064. 1895.

4) E. Hallervorden, Ueber Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 267. 1880.

5) P. Hoffmann, Ueber die Bestimmung des Eisens in normalem und pathologischem Menschenharn. Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. 40. S. 74. 1901.

6) Albert Neumann u. Arthur Mayer, Ueber die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. S. 143. 1902.

untersuchte den Harn eines Phthisikers, dessen Menge während 2 Tagen nur 230 ccm betrug und fand darin nur 0.47 mg Fe — also kaum die Hälfte des normalen. Da neuerdings Mayer¹, wie übrigens mit unvollkommenen Methoden auch schon frühere Autoren, bei Chlorose, Anämie und Leukämie beträchtlich die Norm übersteigende Werthe gefunden hat, wäre eine Feststellung des Harneisens der Tuberculösen in einer grosseren Zahl von Fällen doppelt wünschenswerth.

Die im Harn absorbirten **Gase** betragen unter normalen Verhältnissen 10–20 Volumprocente. Davon sind 83–95 Volumprocente CO₂, 1–2 pCt. O und 6–16 pCt. N. Im Fieber steigt nach Ewald² sein Gehalt an Kohlensäure — der höchste Werth betrug 34.28 bei einer Pneumonie. Dyspnoe als solche hat keine Steigerung der CO₂ zur Folge, ihre Menge geht vielmehr der Intensität der Eiweisszersetzung resp. der Harnstoffausscheidung parallel.

In Bezug auf die Pneumaturie der Diabetiker, bei der meist durch Bakterien, seltener durch Hefe Kohlensäure im Harn gebildet wird, nicht selten bis zu vollständigem Verschwinden des Zuckers kann hier nur auf die Literatur verwiesen werden³.

Einen Fall von Meteorismus der Harnwege, bei dem Bakterien gefunden wurden, die im Reagensglas reichlich Kohlensäure und Wasserstoff entwickelten, beschreibt Favre⁴.

Die Menge der **Chloride** wird durch sehr verschiedene physiologische und pathologische Verhältnisse beeinflusst. Kochsalzaufnahme und somit im Allgemeinen Nahrungsaufnahme, sowie reichliche Zufuhr von Wasser und auch Alkohol vermehrt, Hunger, Fieber, Anämie vermindern die Chloride. Von sammtlichen Magenstörungen vermehrt nach Stroh⁵ keine, vermindert nur chronische Hypersecretion mit Ektasie regelmässig. Carcinom häufig die Chlorausscheidung. Bei Resorption von Exsudaten oder Hydrops finden wir beträchtliche Vermehrung, bei der Entstehung von Exsudaten, bei reichlichen Darmentleerungen, profusen

1 A. Mayer, Ueber das Verhältniss des Eisens im Blut zum Eisen im Harn, zum Blutfarbstoff und zu den rothen Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 49. S. 475. 1903.

2 C. A. Ewald, Ueber den CO₂-Gehalt des Harns im Fieber. Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 1. 1873.

3 Fr. Müller, Ueber Pneumaturie. Berl. klin. Wochenschr. S. 889. 1889.
Senator, Ueber Pneumaturie im Allgemeinen und bei Diabetes mellitus insbesondere. Internat. Beitr. z. wissenschaftl. Medicin. Bd. III. S. 319.

Heyse, Ueber Pneumaturie, hervorgerufen durch Bacterium lactis aerogenes und über pathologische Gasbildung im thierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV. S. 130. 1894.

4 A. Favre, Ueber Meteorismus der Harnwege. Ziegler-Nauwerks Beitr. zur path. Anatomie. Bd. III. S. 161.

5 W. Stroh, Ueber die Anomalien der Chlorausscheidung bei Magenkrankheiten. Inaug.-Diss. Gießen 1888.

Schweissen, auch sehr reichlichem Auswurf, sowie bei Complication mit Nephritis eine Verminderung — nur bei Nierenamyloid kann die Chlorausscheidung die Norm erreichen. Die quantitativen Bestimmungen ergeben keine für Tuberculose charakteristischen Besonderheiten¹⁾. Bei frischer Infiltration kann nach Redtenbacher²⁾, analog dem Verhalten der Chloride in der Pneumonie, das Chlor völlig aus dem Urin verschwinden; eine Verminderung geht sehr deutlich auch aus den Analysen von Cario³⁾ hervor. Ueberhaupt ist die Chlorausscheidung in der Fieberperiode geringer als in der fieberfreien Zeit. Beim einzelnen Fieberanfall liegt das Maximum in der Zeit des höchsten Fiebers, das Minimum in der Apyrexie⁴⁾.

Der **Schwefel**, den wir in Form schwefelsaurer Salze und im Eiweiss in uns aufnehmen, verlässt den Körper zum Theil als gewöhnliches schwefelsaures, zum Theil als ätherschwefelsaures Salz und zum Theil als sogenannter neutraler Schwefel.

Die Gesamtschwefelabscheidung beträgt bei gemischter Kost 1,5—3,0 g, davon entfallen auf den neutralen Schwefel 14—20 pCt., vom Reste kommt auf die Aetherschwefelsäure unter normalen Verhältnissen $\frac{1}{10}$. Die Gesamt-S-Ausscheidung des Harns geht der N-Ausscheidung parallel, nach Benedikt⁵⁾ ist $N:S = 16,7:1$.

Die Abscheidung der Sulfatschwefelsäure ist nach allen Untersuchern beim Hungern herabgesetzt. Ihre Quantität ist bei Fleischkost grösser als bei vegetabilischer Kost, sie ist erhöht beim Zerfall von Körpereiwiss — Fürbringer fand im Fieber 3,51 g, bei Oesophaguscarcinom war sie ebenfalls gesteigert. In der Reconvalescenz und bei Nierenleiden ist ihr Quantum verringert. Nach Stokvis⁶⁾ ergibt sich als Durchschnitt der sehr zahlreichen Analysen von 11 Kranken 1,5332. Andrzejewski⁷⁾ fand bei 20 Lungentuberculösen regelmässig die Sulfat-

1) Siehe solche bei Stokvis, Rapport sur l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine dans la phthisie pulmonaire. Internationaler medicin. Congress. Amsterdam 1879.

2) Redtenbacher, Wiener Zeitschr. Jahrg. 6. S. 373. 1850.

3) R. Cario, Ueber den Einfluss des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure und der übrigen wesentlichen Harnbestandtheile. Preisschrift. S. 11, 14, 17 u. 19. Göttingen 1888.

4) W. v. Morawski, Ueber die Ausscheidung der Harnbestandtheile bei Fieberbewegungen. Virch. Arch. 155. S. 37. 1899.

5) Benedikt, Die Ausscheidung des Schwefels in pathologischen Zuständen. Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36.

6) Stokvis, Rapport sur l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine dans la phthisie pulmonaire. Amsterdam 1879. Internat. medicin. Congr.

7) A. Andrzejewsky, Ueber den Gehalt an Schwefelsäure und an Aetherschwefelsäuren in dem Harn der Lungentuberculösen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1900. (Ref. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. III. S. 360.)

schwefelsaure vermehrt, oft um das Doppelte bis Vierfache. Verabreichung von Desinficientien vermindert nach ihm die Abscheidung der Sulfate.

Die Menge der gepaarten Schwefelsauren¹⁾ ist abhängig von der Quantität der Paarlinge, als da sind: Phenol, Kresol, Indoxyl, Skatol und die aromatischen Oxysauren, wobei zu berücksichtigen ist, dass diese Producte der Eiweissfaulniss sich zum geringeren Theil auch an Glycuronsäure paaren, zum Theil, wie die Oxysauren, auch ungepaart ausgeschieden werden. Die Quantität der Paarlinge ist in erster Linie, vielleicht ausschliesslich, abhängig von der Intensität der im Körper stattfindenden Faulnissvorgänge. Solche finden ja beim gesunden Menschen nur innerhalb des Darmtractus statt. Die meisten Fälle von Steigerung der Aetherschwefelsaurenabscheidung sind Erkrankungen desselben. Doch wirken Faulnisskrankheiten im Gebiete der Respirationsorgane in gleicher Weise, sobald es nur zu einer Resorption der Producte kommt. Ob nicht das Eindringen von Mikroorganismen in die Gewebe gleichfalls zur Bildung der Paarlinge Anlass giebt, verdiente noch eine nähere Untersuchung. Jedenfalls hat Lewandowski²⁾ für eine Anzahl von Bacterien die Fähigkeit, Indol und Phenol, resp. Indol allein, zu bilden, nachgewiesen; Feststellungen über diese Eigenschaften des Tuberkelbacillus scheinen nicht vorzuliegen. Und schliesslich ist vielfach die Frage discutirt worden, ob nicht auch durch Zerfall von Korpereiweiss bei Intoxicationen die genannten Paarlinge gebildet werden. Jedenfalls scheint nach den Untersuchungen von Harnack³⁾ festzustehen, dass subcutane Oxalsäureapplication Indicanturie zur Folge hat und nach denen von Lewin⁴⁾, dass nach Application von Phloridzin regelmässig eine vermehrte Phenolabscheidung statt hat. Wie weit die pathologischen Erfahrungen für jene Meinung verwertbar sind, werden die folgenden Erörterungen ergeben.

Art und Quantität der Nahrung hat zweifellos grossen Einfluss auf die Mengen der Aetherschwefelsauren. Anhaltende Nahrungsentziehung vermindert nach manchen Berichten ihre Menge⁵⁾, bei Cetti wurden sie jedenfalls während des Hungerns ausserordentlich vermehrt gefunden, ob dabei die leichte tuberculöse Spitzenaffection, die allem Anschein nach vorhanden war, einen Einfluss ausübte, bleibt zweifelhaft. Verab-

1) Zur Methodik vergl. E. Salkowski, Die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure und Aetherschwefelsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10. S. 346. 1886.

2) A. Lewandowsky, Ueber Indol- und Phenolbildung durch Bacterien. Deutsche med. Wochenschr. S. 1186. 1890.

3) Harnack, Ueber Indicanturie in Folge von Oxalsäurewirkung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29. S. 205-221. 1900.

4) Lewin, Ueber die Bildung von Phenol und Indoxyl u. s. w. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. von Hofmeister. Bd. I.

5) R. von der Velden, Ueber die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren im menschlichen Harn. Arch. Arch. Bd. 70. S. 343.

reichung von 100 g Milchzucker vermindert nach Strauss und Philipps¹⁾ die Abscheidung der Aetherschweifelsäuren bedeutend, sie fanden eine Verminderung von 0,417 auf 0,243. Ebenso setzen Kefir und Milch überhaupt ihre Menge herab²⁾. Sowohl Munk³⁾ wie Adrian⁴⁾ kommen zu dem Ergebniss, dass bei einmaliger Nahrungsaufnahme der Hund mehr Aetherschweifelsäuren abscheidet, als bei mehrmaliger. Verfütterung von faulem Fleisch steigert sie relativ und absolut. Von Interesse ist, dass bei Zugabe von Kochsalz zum faulen Fleisch ihre Menge nicht vermehrt wurde. Für unsere Einsicht in die destruirende Wirkung der tuberculösen Infection auch auf scheinbar unveränderte Organe ist es von Werth, zu wissen, dass nicht nur tuberculös veränderte Organe, sondern auch makroskopisch und mikroskopisch nicht verändertes Muskelfleisch tuberculöser Rinder bei der Verfütterung mehr Aetherschweifelsäuren lieferte, als das Fleisch gesunder Tiere. Das Fleisch des kranken Thieres ist also in erhöhtem Maasse der Darmfäulniss zugänglich⁵⁾.

Bei Gesunden schwankt die Ausscheidung zwischen 0,0944 und 0,6175 g. Sie ist regelmässig bei Fleischkost höher als bei Pflanzkost. So fand Albu⁶⁾ bei einer Vegetarierin ausserordentlich geringe Werthe, wie sie sonst nur im Hungerzustande constatirt sind — sie nahm übrigens auch nur 5,46 g N am Tage auf.

Die Function des Magens ist bekanntlich von Einfluss auf die Intensität der Darmfäulniss; Verabreichung von Salzsäure vermindert beim Menschen die Ausscheidung der Aetherschweifelsäuren, und umgekehrt führt eine länger dauernde Verabreichung von Carbonaten zu einer Vermehrung derselben. Natürlich steigern alle diejenigen Benzolkörper, die in Gestalt von Aetherschweifelsäuren abgeschieden werden, die Menge derselben. Van der Velden (l. c.) fand nach Verabreichung von 3.0 Salicin die gepaarten Schwefelsäuren um das Fünffache, nach 1.5 Thymol um das Doppelte gegen die Norm vermehrt. Dagegen be-

1) H. Strauss u. H. Philippsohn, Ausscheidung enterogener Zersetzungsproducte im Urin. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. S. 378.

2) K. Schmitz, Die Eiweissfäulniss im Darm unter dem Einfluss der Milch, des Kefirs und des Käses. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19. S. 378.

Ueber den Einfluss der einzelnen Bestandtheile der Nahrung vergleiche noch: W. Backman, Ein Beitrag zur Kenntniss der Darmfäulniss bei verschiedenen Diätformen unter physiologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44. S. 458. 1902. (Dort auch die übrige Literatur.)

3) J. Munk, Beiträge zur Stoffwechsel- und Ernährungslehre. Pflüger's Arch. Bd. 58. S. 357.

4) Adrian, Zur Frage über den Einfluss täglich einmaliger oder fractionirt Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel des Hundes. Centralbl. f. innere Medicin S. 193. 1895. (Vgl. auch Zeitschr. f. phys. Chem. S. 616. Bd. 17. u. Bd. 19. S. 124.)

5) Kutscher, Ueber Darmfäulniss nach Verfütterung von Fleisch tuberculöser Rinder. Arch. f. Hyg. Bd. 27. 1896.

6) A. Albu, Weitere Beiträge zur Lehre von der Darmfäulniss. Berliner klin. Wochenschr. No. 47. 1902.

obachtete er eine Verminderung nach der Einnahme von Terpentin und Terpentinol, deren Umwandlungsproducte bekanntlich an Glykuronsäure gepaart ausgeschieden werden.

Diejenigen Krankheiten, welche die Resorption der Nahrung hemmen und aufheben, sowie diejenigen, welche die Fortbewegung des Chylus behindern, vermehren die Aetherschweifelsäuren. Peritonitis bewirkt stets eine bedeutende Steigerung derselben, Obstipation in vielen Fällen, Darmtuberculose fast regelmässig. Acute Darmkatarrhe vermindern sie. Nach den experimentellen Untersuchungen von Reale und Boeri (l. c.) vermehrt auch Dyspnoe dieselben.

Bei uncomplicirter Lungentuberculose fand Brieger¹⁾ keine Vermehrung. Nach Stokvis (l. c.) ergibt sich als Durchschnitt sehr zahlreicher Analysen von 11 Phthisen 0.1971 und damit eine geringe Steigerung gegenüber der Norm. Hoppe-Seyler's²⁾ Untersuchungen sprechen dafür, dass nur die genannten Darmcomplicationen die Aetherschweifelsäuren bei Phthise vermehren. Coggi³⁾ fand unter 11 Phthisikern acht aus allen drei Stadien, die eine relative Vermehrung zeigten, während drei des dritten Stadiums, die nur ganz geringe Quantitäten Nahrung aufnahmen, eine Verminderung erkennen liessen. Andrzejewsky (l. c.) fand sie regelmässig, sowohl absolut wie relativ (um $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{2}$), gesteigert.

Die quantitativen Veränderungen der einzelnen Aetherschweifelsäuren, die bei Lungentuberculose und ihren Complicationen constatirt sind, wollen wir bei Besprechung der Paarlinge erörtern.

Die Bestimmung der Menge der gepaarten Schwefelsäuren ist ausserordentlich häufig zur Feststellung der antifermentativen Wirkungen von Medikamenten im Darm verwendet worden⁴⁾ — ich will von den zahlreichen Thatsachen, die die Pharmacologie in dieser Hinsicht festgestellt hat, nur erwähnen, dass Jodoform, Terpentinol und Kampfer, per os applicirt, die Aetherschweifelsäuren vermindern, dass Calomel-darreichung sie ganzlich verschwinden lässt.

Ausser der gepaarten und ungepaarten Schwefelsäure enthält der Harn noch andere, nur zum Theil bekannte schwefelhaltige Substanzen. Man hat ihnen den Sammelnamen des „neutralen Schwefels“ gegeben. Es gehören dazu die unterschweflige Säure, die beim gesunden Menschen nie, sonst nur bei einem Fall von Typhus gefunden worden ist, der Rhodanwasserstoff, den wir noch etwas näher ins Auge fassen werden.

1) Brieger, Fäulnisproducte im Darm. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 147.

2) Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Aetherschweifelsäuren im Urin bei Kranken. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12. S. 1.

3) Costantino Coggi, Eliminazione dell' acido solforico per le urine in alcune malattie dell' apparato respiratorio. Rivista clinica. p. 533. 1894.

4) Morax, Bestimmung der Darmfäulnis durch die Aetherschweifelsäuren im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10. S. 518.

sowie Abkömmlinge des Taurins und des Cystins. Auf den neutralen Schwefel kommen in der Norm 14—20 pCt. des Gesamtschwefels.

Beim hungernden Cetti zeigte der neutrale Schwefel relativ und absolut eine sehr bedeutende Steigerung: d. h. es war während der Hungerzeit ein viel kleinerer Theil des gesammten Schwefels als gewöhnlich bis zur Stufe der Schwefelsäure oxydirt — die Veränderungen beim Phthisiker, der sich in Unterernährung befindet, dürften sich in gleicher Richtung bewegen, dafür spricht die einzige vorliegende Analyse von Benedict¹⁾, der bei einer Phthisis florida im Durchschnitt 28,37 pCt. neutralen Schwefels fand; an den einzelnen Tagen war seine Menge sehr wechselnd.

Noch ein anderes Moment könnte auf diese Vermehrung des Neutralschwefels eingewirkt haben — der Sauerstoffmangel. Nach Reale und Boeri²⁾ zeigte ein künstlich dyspnoisch gemachter Hund eine Vermehrung der gesammten Schwefelabscheidung, die allein auf Rechnung einer Zunahme des Neutralschwefels kam — derselbe stieg von 0,2! auf 0,395 pro die.

Der im Harn erscheinende Rhodanwasserstoff stammt, wie schon Gscheidlen mit Recht betont, ganz oder grösstentheils aus dem Speichel. Sein Schwefel macht im günstigsten Falle ein Drittel des neutralen Schwefels aus. Im Harn der Leute, welche Tabak rauchen, findet sich mehr Sulfocyanwasserstoff als im Harn der Nichtraucher³⁾ — es wäre von Interesse, zu wissen, ob bei denjenigen Tuberculösen, bei denen nach Grober⁴⁾ die Rhodanreaction des Speichels geringer ist als in der Norm, auch die Quantität des Rhodanwasserstoffs im Harn verändert ist, ob verringert, wie man vermuthen möchte, oder gesteigert, wie Leared⁵⁾ behauptet, bedarf noch der exacten Feststellung.

Schwefelwasserstoff ist im zersetzten Harn ausserordentlich häufig nachzuweisen — im frischen, nicht eiterhaltigen Harn ist er nur selten mit Sicherheit aufgefunden. Man verfährt dazu nach Müller⁶⁾ am besten so, dass man Luft durch den Harn treibt und die austretende Luft gegen einen Papierstreifen blasen lässt, der mit alkalischer Bleizuckerlösung getränkt ist.

Nach Einbringung von SH_2 ins Rectum — eine Behandlung der Phthise, die ja eine Zeit lang geübt wurde — findet man keinen Schwefel-

1) H. Benedict, Die Ausscheidung des Schwefels in pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36.

2) Reale und Boeri, Ueber die im Gefolge von Sauerstoffmangel im Organismus auftretenden Organveränderungen. Wiener med. Wochenschr. S. 1064. 1895.

3) Gscheidlen, Ueber das Vorkommen einer Schwefelcyanverbindung im menschlichen Harn. Pflüger's Arch. Bd. 14. S. 412.

4) J. A. Grober, Ueber den wechselnden Rhodangehalt des Speichels und seine Ursachen beim gesunden und kranken Menschen. Arch. f. klin. Med. Bd. 69. S. 23.

5) Leared, A., On the presence of Sulphocyanide in the Blood and Urine. Proc. of the Roy. Soc. of London. Bd. 18. p. 16. 1870.

6) Fr. Müller, Ueber Schwefelwasserstoff im Harn. Berl. klin. Wochenschr. S. 405 u. 436. 1887.

wasserstoff im Harn, und Muller musste sehr grosse toxisch wirkende Dosen Schwefelwasserstoffwasser in die Bauchhöhle injiciren, um eine positive Reaction zu erhalten.

Im Körper kommt es ja durch Eiweissfaulniss im Darm oder bei putriden Processen im Respirationstract häufig zur Bildung von H_2S . So beschreibt Heller¹ einen Fall von Pneumonie bei einem tuberculösen Individuum, bei dem während dreier Tage im alkalischen und ein wenig eiweisshaltigen Harn Schwefelwasserstoff gefunden wurde. Betz² und Senator³ solche, bei denen aus dem Darm Schwefelwasserstoff aufgenommen sei.

Bei Patienten mit putriden Bronchitiden oder Lungenangran konnte Muller, auch wenn reichlich H_2S im Sputum enthalten war, denselben niemals im Harn nachweisen, ebensowenig bei Patienten mit Faulnisserscheinungen im Magendarmcanal, selbst wenn die Dejectionen oder das Erbrochene starke H_2S -Reaction ergaben.

Emminghaus⁴ beschreibt zwei Fälle von Perforation des Verdauungscanales mit Hydrothionurie, in denen der Schwefelwasserstoff direct aus dem jauchigen abdominalen Exsudat in die Blase diffundirt sein soll. Auch bei einem Fall von Perityphlitis Tage, nachdem der Eiter entleert war, zeitweise sogar bei einem Patienten mit Muskelatrophie konnte er H_2S nachweisen. Ueber das Alter des entleerten Harnes zur Zeit der Untersuchung und über seine nähere Beschaffenheit macht er leider keine Angaben. Bei ähnlichen Eiterungen im Abdomen gelang Muller niemals der Nachweis von H_2S .

Er und sein Schüler Härtling⁵ ziehen aus ihren Untersuchungen den Schluss: „Die Existenz einer durch Resorption und Diffusion entstandenen Hydrothionurie ist zweifelhaft.“ Für unmöglich wird man angesichts der Thatsache, dass ausserhalb des Körpers eiweissreicher Harn H_2S produciren kann, und dass es Bacteriurien ohne Cystitis oder Nephritis gibt, eine bacterielle Hydrothionurie nicht halten. Eine Resorption im Darm gebildeten Schwefelwasserstoffes scheint angesichts des Falles Senator's und des positiven Experimentes Muller's doch immerhin möglich.

Schwefelwasserstoff im bereits im Körper zersetzten Harn, also bei allen möglichen Formen von Cystitis, ist sehr häufig, wenn auch nicht

1. Heller, Harn mit Hydrothionsäure. Arch. f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskopie S. 24 1844.

2. Fr. Betz, Ueber Hydrothionammoniaque. Memorablen. 1864 S. 145 und 1869. S. 1.

3. Senator, Ueber einen Fall von Hydrothionurie. Berl. klin. Wochenschr. S. 254. 1868.

4. Emminghaus, Zwei Fälle von mehrfacher Perforation des Verdauungskannes und Schwefelwasserstoff im Urin. Berl. klin. Wochenschr. No 40 41 1872.

5. Robert Härtling, Ueber das Vorkommen von Schwefelwasserstoff im Harn. Inaug.-Diss. Berlin 1886.

regelmässig nachzuweisen. Muller berichtet ausführlich über ein Mädchen mit gleichzeitiger Phthise, bei der seit einer schweren Entzündung der Harn einen eigenthümlichen üblen Geruch zeigte und während der klinischen Beobachtung neben Zeichen einer stärkeren Cystitis dauernd starke Schwefelwasserstoffreaction bot. Bei der Autopsie fand sich eine Rectovaginalfistel als Ursache dieser Erscheinungen. Auch bei Pyelonephritis, Urogenitaltuberculose und anderen Krankheiten, welche mit Zersetzung des Harnes in der Blase einhergehen, findet sich nach Muller häufig SH_2 im trüben Harn vor. Hierher gehören wohl auch die Fälle von Hoffe¹⁾, der bei Variola mehrfach Schwefelwasserstoffausscheidung beobachtete. Leichte Cystitiden und Nephritiden scheinen nach seiner Beschreibung stets vorhanden gewesen zu sein.

Der Schwefelwasserstoff ist in allen diesen Fällen, ebenso wie im Fall derartiger Harnzersetzung ausserhalb des Körpers, Product einer ammoniakalischen analogen bacteriellen Gährung. Wahrscheinlich kann auch im Harn durch Eiweisszersetzung H_2S sich entwickeln (vgl. hierzu die früheren Bemerkungen betreffs Entstehung von H_2S in fauligen Pleuraexsudaten), doch gaben Muller auch eiweiss- und peptonfreie Harnen, bei Impfung mit den isolirten bacteriellen Erregern, positives Resultat. Es scheint Schwefelwasserstoff durch Reduction der Schwefelsäure entstehen zu können. Goldmann²⁾ fand bei einem unter schwacher Schwefelwasserstoffentwicklung faulenden Hundeharn nach 5wöchentlichem Faulniss die Menge des unoxydirten Schwefels völlig unverändert, die Gesamtschwefelsäure dagegen vermindert. Jedoch konnte Muller aus dem von Sulfaten völlig befreiten Harnen noch ebenso viel Schwefelwasserstoff erhalten, wie aus dem ursprünglichen Urin. Er schloss daraus, dass man die unbekannten Körper des neutralen Schwefels als Muttersubstanz ansehen müsse. Dieser Ansicht schliesst sich an Rosenheim³⁾ an.

Das Quantum der im Harn ausgeschiedenen **Phosphorsäure** ist abhängig von der Nahrung: Menschen und Fleischfresser zeigen hohe Werthe, Pflanzenfresser ganz niedere. Der erwachsene Mensch scheidet im Durchschnitt in 24 Stunden 2,8 bis 3,5 g aus. Die Ausscheidung ist vermehrt bei Zersetzung nucleinhaltigen Körpergewebes. Im Harn sinkt die Phosphorsäuremenge nur wenig, es wird in Verhältniss zum Stickstoff mehr Phosphorsäure ausgeschieden, als im Eiweiss der zerfallenden Gewebe enthalten ist. Da auch im Schweiß Phosphate ausgeschieden werden, so vermindert Schwitzen die Phosphorsäureausscheidung.

1) Hoffe, Beschreibung der Blattern-Epidemie von 1843 und 44. Med. Ann. Bd. 11. S. 415. 1845.

2) E. Goldmann, Ueber das Schicksal des Cysteins und über die Entstehung der Schwefelsäure im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9. S. 260. 1885.

3) Th. Rosenheim, Die Ursache der Schwefelwasserstoffentwicklung im Urin. Fortschritte der Medicin. Bd. 5. 1887.

dung im Harn¹. In den meisten Fällen von acut heftigen Krankheiten scheint die Phosphorsäureausscheidung vermehrt zu sein, beim chronischen Fieber ist sie offenbar meist vermindert. Der zeitliche Verlauf der Phosphorsäureausscheidung beim hektischen Fieber stellt sich nach v. Moraczewski², so, dass sie mit Zunahme der Temperatur fällt, in der postfebrilen Zeit ihr Minimum erreicht und dann wieder in der Periode der Apvrexie steigt bis zur präfebrilen Zeit, in der sie ihr Maximum erreicht.

Erwähnt sei noch, dass die vielfach verabreichten Hypophosphate als solche abgeschieden werden, somit das Quantum der Phosphate im Harn nicht vermehren³.

Schon in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts hatte man eine Vermehrung der Phosphorsäure im Harn der Phthisiker behauptet (Literatur siehe bei Stokvis⁴). Diese Behauptung wurde wieder aufgenommen von Beneke, der anfangs eine Vermehrung der Erdphosphate für charakteristisch für Phthise hielt⁵, später freilich bei allen Schwachezuständen diesen Befund erhob⁶. Die ersten exacten quantitativen Untersuchungen über die Phosphatausscheidung bei Tuberculosen machte Zapolsky⁷. Er findet bei Lungenphthise eine Abnahme der Phosphorsäure, die freilich oft nur auf Seite der Alkaliphosphate statt hat, während die Erdphosphate normal sein können. Die durchschnittliche tagliche Ausscheidung betrug in einem Falle (6 Analysen) 2,068 g, im zweiten bei 3 Analysen 0,634 g, im dritten bei einer Analyse 0,351 g. Die relative Vermehrung der Erdphosphate, die Zapolsky constatirt, mag wohl der Grund gewesen sein, dass frühere Autoren mit unzureichenden Methoden überhaupt eine Vermehrung der Phosphate zu finden glaubten⁸. Weiterhin machen Stokvis⁸, Schetelig⁹ und Robin¹⁰,

1. W. Leube, Ueber den Antagonismus zwischen Harn- und Schweisssecretion und dessen therapeutische Bedeutung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd 7. 1870.

2. v. Moraczewski, Ueber die Ausscheidung der Harnbestandtheile bei Fieberbewegungen. Virch. Arch. 155. S. 11. 1899.

3. Paquelin et Joly, Du rôle des hypophosphites. Comptes rendues de l'Académie des sciences. 86. S. 1505.

4. F. W. Beneke, Der phosphorsaure Kalk in physiologischer und therapeutischer Beziehung. Göttingen 1850.

5. F. W. Beneke, Zur Physiologie und Pathologie des phosphorsauren und kohlensauren Kalkes. Göttingen 1850.

6. F. W. Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1874.

7. Nikolaus Zapolsky, Ueber Ausscheidung der Phosphorsäure bei verschiedenen pathologischen Processen. Med. Jahrb. Bd 20. Wien 1870.

8. A. Ziegler, Die Uroscopie am Krankenbette. Inaug.-Diss. Bern 1861.

9. J. B. Stokvis, Rapport sur l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine dans la phthisie pulmonaire. Congr. internat. des sciences méd. Amsterdam 1879. Ref. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1880.

10. Schetelig, Ueber die Herstellung und Ausscheidung des Kalkes im gesunden und kranken Organismus. Virch. Arch. Bd. 82. S. 437. 1880.

11. M. Robin, De la phosphaturie. Gaz. des hôp. p. 193. 1884.

ausführliche Angaben, freilich ohne immer ihre Ergebnisse zahlenmässig mitzutheilen. Stokes findet die gesammte Menge der Phosphorsäure bei Lungentuberculose im Vergleich mit anderen Lungenkrankheiten fast stets vermindert; in gewissen chronischen Fällen ohne Diarrhoe, ohne erhebliche Temperatursteigerung sei eine Vermehrung der an Erden gebundenen Phosphorsäure gegenüber der an Alkalien gebundenen nicht zu bestreiten, fast ebenso hohe Werthe erreiche dieser Theil der Phosphorsäure bei Emphysem, und noch höhere bei manchen chronischen Krankheiten, wie Diabetes, Scorbut, Magerkrebs. „Das Verhältniss zum Chlorgehalt des Harnes ist erhöht wegen Abnahme der Chlorausscheidung in Folge des Fiebers und der Verdauungsstörungen. Der Gang der Phosphorsäureausscheidung beim Phthisiker hat also nichts Charakteristisches, sondern hängt von den allgemeinen, die Ausscheidung beherrschenden Bedingungen: Fieber, Ernährungsverhältnisse, ab. Wenn also, wie von manchen Seiten behauptet wird, die Behandlung mit Phosphaten und Hypophosphaten günstig wirkt, so kann dies nicht auf den Ersatz eines durch den Harn erfolgenden Verlustes von Phosphorsäure bezogen werden.“

Zu Resultaten, die im Wesentlichen gleich lauten, kommt Schetelig. Er findet die Quantität der Phosphorsäure im Harn aller chronisch Kranken vermindert. Die Phosphorsäure bleibt mit dem Kalk verbunden, da, wo normale Verdauung ihr den Aufenthalt in reichlichem saurem Chymus und den Uebergang aus demselben in die Lymphe ermöglicht, und erscheint in grosserer Quantität im Harn. Bei kalkhaltigem Wasser ist ihre Ausscheidung verringert. Er stellt schliesslich folgenden Satz auf: Die Rolle der Phosphorsäure im Harn ist nicht allein oder noch einmal vorzugsweise als der Ausdruck des Umsatzes im Zellenleben betrachten, sondern folgt vor allem den Gesetzen der Verdauung und Absorption im Intestinaltractus. Schetelig giebt von drei Phthisikern die Phosphatausscheidung an, der Durchschnitt ergiebt 1,48 g. Genau gleiche Werthe hat Carro¹⁾ bei seinen Fällen von chronischer Phthisis erhalten, während er bei einem Falle von Milartuberculose Werthe von 2,7–4,0 findet. Zu abweichenden Resultaten kommt seit langer Zeit die französische Untersuchergesellschaft, schon Teissier²⁾ constatirte neben einer Steigerung der Erdphosphate auf 3,0–6,39 g. solche der Phosphorsäure auf Werthe von 2,0–3,10. Diese Phosphatsen stets mit Polyurie combinirt – erst in der Periode der Cachexie sie nicht mehr zu constatiren.

Reber fand unter 100 Tuberculösen fünf mit reichlicher dauernder Phosphaturie, alle zugleich mit Polyurie behaftet. Er f

1) R. Carro, Ueber den Einfluss des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure und der übrigen wesentlichen Harnbestandtheile. Preiss-Göttingen 1888.

2) Teissier, Diète phosphatique. Thèse 1877. Weitere Veröffentlichung siehe Association française pour l'avancement des sciences. Nantes.

hauptet: jede Tuberculose, deren Beginn durch eine erhebliche und dauernde Polyurie charakterisirt ist, entwickelt sich rapide. Leider bringt er keinerlei quantitative Angaben und ausführlichere Belege dieser These, bringt sie auch in neueren Veröffentlichungen nicht wieder vor ¹⁾.

Auch Bernheim betrachtet Reichthum des Harns. an Phosphaten als prognostisch ungünstig ²⁾.

Die Temperaturerhöhung nach Tuberculininjection bringt bei gleichzeitiger geringer Erhöhung der N-Ausscheidung nach Hirschfeld ³⁾ keine Aenderungen der Phosphatausscheidung zu Stande. Seine Zahlen sprechen eher für eine geringe Steigerung.

Neben der anorganischen Phosphorsäure findet sich auch in geringer Menge solche an organische Substanzen gebunden. Sie beträgt ungefähr 1 pCt. der anorganischen. Lépine und Eymonnet ⁴⁾ haben normaler Weise 0,15 bis 0,3 auf 100 Gesamtstickstoff gefunden, bei Phthisikern mit Fettleber fanden sie 1,0 bis 1,8. Sie halten die Säure für ein Endproduct der Lecithinspaltung und fanden in 100 g Leber eines dieser Phthisiker 3 g Lecithin. Phthisiker ohne Fettleber zeigten keine Vermehrung der organischen Phosphorsäure.

Der **Gesamtkohlenstoff** des Harns ist nur selten bestimmt worden. May ⁵⁾ beobachtete in einer Anzahl von Versuchen, dass im Fieber die Kohlenstoffabscheidung stärker als die Stickstoffabscheidung gesteigert war, dass also der Quotient $\frac{C}{N}$ im Fieber grösser war, als in der Norm. Scholz ⁶⁾ fand zwar in manchen Fällen, u. a. bei zwei mit Tuberculin injicirten Patienten, die gleiche Steigerung, bei anderen fieberhaften Kranken aber ein entgegengesetztes Verhalten — so dass also die Annahme von May, dass im Fieber ganz allgemein der Quotient $\frac{C}{N}$ gesteigert sei, dadurch nicht bestätigt wurde.

Aceton ist bekanntlich ein normaler Bestandtheil des Harns.

1) Robin et Binet, Les conditions du terrain et le diagnostic de la tuberculose. Compt. rend. de l'acad. des sciences. Bd. 132. p. 709. 1901.

2) Samuel Bernheim, Du pronostic de la tuberculose. Ref. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. 3. S. 364.

3) F. Hirschfeld, Stoffwechseluntersuchungen bei Lungentuberculose nach Anwendung des Koch'schen Mittels. Berl. klin. Wochenschr. S. 29. 1891.

4) Lépine et Eymonnet, Acide phosphoglycerinique dans l'urine à l'état physiologique et dans diverses conditions anormales. Compt. rend. de la soc. biol. Bd. 47. 1882.

5) R. May, Der Stoffwechsel im Fieber. Habilitationsschrift. München 1893 und Zeitschr. f. Biol. Bd. XXX. S. 1. 1894.

6) W. Scholz, Ueber den Kohlenstoffgehalt des Harnes fiebernder Menschen und sein Verhältniss zur Stickstoffausscheidung. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 40. S. 326. 1898.

Menge und Art der Nahrung sind von Einfluss auf seine Quantität. Da Aceton in erheblicher Menge auch durch die Lungen abgeschieden wird, so können wir eine genaue Vorstellung der vom Körper producirtⁿ Mengen nur durch gleichzeitige Bestimmung des Gehaltes des Harns und der Ausathmungsluft an Aceton erhalten — eine Forderung, der die meisten früheren Untersuchungen nicht entsprechen.

Verringerung der Nahrungsmenge, Hunger bewirkt in vielen Fällen eine Steigerung der Acetonabscheidung. Beim hungernden Cetti fand Müller¹⁾ eine Anfangs rasch zunehmende, später nur wenig sinkende Steigerung. Beim hungernden Hunde konnte Voit²⁾ diese Erfahrung nicht bestätigen, fand jedoch seine Menge in der Expirationsluft auf etwa das Zehnfache vermehrt.

Die Menge des Acetons im Harn ist bei Fleischnahrung viel bedeutender als bei gemischter, amylaceenreicher Kost. Jedoch tritt bei Kindern bei reiner Fleischnahrung durchaus nicht regelmässig Acetonurie auf³⁾.

Man war früher allgemein geneigt, seine Bildung aus dem Zerfall von Eiweiss herzuleiten. Ein Theil der neueren Autoren ist der Meinung, dass es ausschliesslich oder wenigstens zum Theil dem Zerfall von Fett seine Entstehung verdanke⁴⁾. Allem Anschein nach kann es sowohl aus Eiweiss wie aus Fett und Kohlehydraten gebildet werden⁵⁾.

Künstlich herbeigeführter Sauerstoffmangel erhöht nach Reale und Boeri⁶⁾ seine Menge. Von besonderem Interesse ist für uns die febrile Acetonurie. Bei hohem continuirlichem Fieber ist nach v. Jaksch⁷⁾ die Acetonabscheidung ausnahmslos erhöht, wie auch Seifert⁸⁾ bestätigt. Dagegen vermehren kurze Fiebersteigerungen z. B.

1) Fr. Müller, Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berl. klin. Wochenschr. No. 24. S. 434. 1887.

2) F. Voit, Beitrag zur Lehre von der Acetonausscheidung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 66.

3) K. Schrack, Ueber Acetonurie und Diaaceturie bei Kindern. Jahrbuch für Kinderheilk. Neue Folge. 29. 1889.

4) Einige dieser Arbeiten, in denen weitere Literatur angegeben:

Waldvogel, Zur Lehre der Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. S. 506 —

L. Schwarz, Ueber Acetonausscheidung. XVIII. Congress f. innere Med — Wiesbaden 1900.

H. Strauss und H. Philippsohn, Ueber die Ausscheidung enterogener Zersetzungsproducte im Urin bei constanter Diät. Zeitschrift f. klinische Medicin. 40. S. 369.

5) Vgl. auch Blumenthal, Pathologie des Harnes. S. 166 ff.

6) Reale et Boeri, Ueber die im Gefolge von Sauerstoffmangel im Organismus auftretenden Organveränderungen. Wien. med. Wchschr. S. 1064. 189.

7) R. v. Jaksch, Ueber pathologische Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 5. S. 346. 1882.

8) O. Seifert, Ueber Acetonurie. Verhandl. d. physik. med. Gesellsch. z. Würzburg 1882. Bd. 17.

bei hektischem Fieber das Aceton nicht wesentlich. Ein massiges, anhaltendes Fieber ist in dieser Beziehung wirksamer. Kinder neigen mehr zu Acetonurie wie Erwachsene.

Bei 20 fieberhaften Lungentuberculosen konnte v. Jaksch¹ eine Erhöhung der Acetonabscheidung nachweisen, während dieselbe sich bei tuberculösen Tuberculosen innerhalb der normalen Grenzen hielt. 2 Fälle, bei denen eine Zeit lang niedriges Fieber bestand, zeigten auch nur eine geringe Acetonabscheidung; als dann – wie in beiden Fällen die Section ergab – durch den Eintritt einer acuten, miliaren Tuberculose hohes, continuirliches Fieber eintrat, stieg auch die Acetonausscheidung durch den Harn sehr beträchtlich. v. Jaksch fand regelmässig, wenn die Tuberculose mit, wenn auch geringem, doch continuirlichem Fieber einherging, die Acetonausscheidung massig vermehrt. In Fällen jedoch, in denen die Temperatur innerhalb 24 Stunden von der Normaltemperatur aus grosse, bis mehrere Grade betragende Schwankungen zeigte, war die Acetonausscheidung nicht wesentlich grösser als bei gesundem Organismus. v. Jaksch's Schüler v. Engel² kommt in Bezug auf Tuberculose zu etwas anderen Resultaten – wobei jedoch zu bemerken ist, dass v. Jaksch mehrere Fälle von miliarer Tuberculose zu Gebote standen, während sich seine Beobachtungen auf tuberculöse Infiltrationen beschränkten. Er fand als Tagesausscheidung 0,02 bis 0,03 gegen 0,01 bis 0,02 bei Gesunden, also nur eine ganz unwesentliche Steigerung.

Im Allgemeinen bringt Fieber bei Kindern viel leichter höhere Grade von Acetonurie zu Stande als bei Erwachsenen. Jedoch fand Schrack (l. c.) bei lungentuberculösen Kindern meist kein Aceton, auch in einem Falle von Darmtuberculose nur geringe Mengen.

Bei einem Kinde mit Meningitis tuberculosa, mit massigem Fieber und Convulsionen, konnte Baginsky³ kein Aceton constatiren.

Dass bei einer nicht geringen Zahl von Diabetikern sich secundär eine Tuberculose einstellt, ist bekannt. Wir werden also bei einer, wenn auch procentuell recht geringen, Zahl von Tuberculosen **Zucker** im Harn finden. Es wäre Unrecht, aus diesem Grunde die ganze Lehre vom Harn der Diabetiker hier abhandeln zu wollen. Für diese selbstständige Erkrankung muss auf die Specialwerke verwiesen werden. Darüber, dass die hinzuge tretene Phthise den Harnbefund wesentlich verändert, ist nun nichts bekannt. Nebelthau berichtet, dass experimentell erzeugte Zuckerabscheidung durch Tuberculose vermindert wird.

Im normalen Harn findet sich eine bestimmte Menge Traubenzucker.

1. R. v. Jaksch, Weitere Beobachtungen über Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8. S. 115, 1884.

2. R. v. Engel, Ueber die Mengenverhältnisse des Acetons unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

3) A. Baginsky, Ueber Acetonurie bei Kindern, Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. IX, 1888.

Moritz fand bei Erwachsenen 0.01 bis 0.04 pCt.¹⁾ Lewerenz²⁾ bei Kindern 0.024 bis 0.045 pCt. Von vorn herein ist es ja wahrscheinlich, dass bei Affectionen, die mit Einschränkung der Oxydationskraft einhergehen, die Traubenzuckermenge vermehrt sein wird. Derartige Untersuchungen bei Lungentuberculosen finde ich nicht verzeichnet. Bei vier localen Tuberculosen fand Lewerenz im Durchschnitt 0.09575 gegen 0.03590 pCt. bei Gesunden. Da das Gesamtreductionsvermögen des Harns unverändert ist, so vermuthet er, dass die Vermehrung des Traubenzuckers auf Kosten der Harnglycuronsäure erfolgt sei. Voraussetzung für diese Deutung wäre, dass entweder ungepaarte Glycuronsäure im Harn vorkomme oder gepaarte, die in alkalischer Lösung direct reducirt — für Beides liegt bisher kein Beweis vor.

Alimentäre Glycosurie tritt nach längerem Hungern und bei Schwangeren schon nach geringen Mengen von Kohlehydraten auf. Bei Fiebernden ist sie die Regel. Bei der reichlichen Zufuhr von Kohlehydraten in manchen Lungenheilanstalten dürfte sie dort leicht einmal zur Beobachtung kommen.

Eine eigenartige Reaction, die wahrscheinlich auf ein Derivat eines Kohlehydrats zu beziehen ist, hat Ehrlich³⁾ aufgefunden: die **Dimethylamidobenzaldehydreaction**. Da dieselbe nur bei Krankheiten, n. a. auch bei Lungentuberculose relativ häufig gefunden worden ist, soll ihrer hier kurz Erwähnung gethan werden. Ehrlich versuchte die Fähigkeit der Aldehyde, mit anderen Substanzen in Reaction zu treten, für die Harnuntersuchung auszunutzen und fand den Dimethylamidobenzaldehyd, der z. B. mit Anilin eine intensiv gefärbte Verbindung eingeht, dafür besonders geeignet. Dieses Reagens in 2proc. Lösung, in gleichen Mengen concentrirter Salzsäure und Wasser gelöst, giebt schon mit normalem Harn eine leichte Rothfärbung, mit einer Anzahl pathologischer Harns eine mehr oder minder dunkle, kirschrothe Verfärbung. Diese starke, pathologische Reaction wurde schon von Ehrlich besonders bei Typhus, Phtise und chronischen Enteritiden gefunden. Ich⁴⁾ fand sie in 26 Fällen von Lungentuberculose bei 9 positiv; es waren darunter verschiedene weit vorgeschrittene, auch waren sie nicht etwa alle mit Magendarmaffectionen complicirt. Doch scheinen Vorgeschrittenheit und Complicationen einen Einfluss auf die Häufigkeit der Reaction zu haben. Heussen-Sonnenberg⁵⁾ dieselbe Mittheilung fand bei dem entschied-

1. Betreffs der neueren Methoden vergleiche noch: A. Geger, Ueber quantitative Bestimmung der reducirenden Substanzen im Harn nach dem Verfahren von Zdenek Peska. Centralbl. für die krankh. der Harn- und Sexualorgane. Bd. 1. Heft 5.

2. Gustav Lewerenz, Untersuchungen über die Zuckerausscheidung bei sunken und kranken Kindern. Inaug.-Diss. Köln 1901.

3. Paul Ehrlich, Ueber die Dimethylamidobenzaldehydreaction. Med. Wochenschr. No. 15. 1901.

4. Clemens, Zur Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaction. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.

krüchtern Material seiner Volkshelstatte die Reaction nur bei sechs von 52 Lungenkranken positiv. Henssen sowohl wie Engel¹⁾ fanden sie mehrfach positiv bei neu angekommenen Patienten; sie verschwand dann meist nach wenigen Tagen. Häufig war gleichzeitig Ehrlich'sche Diazo-reaction vorhanden, in anderen Fällen fehlte letztere. Engel fand bei positiver Reaction stets erhöhtes specifisches Gewicht — ein Zusammen-treffen, das bei Nichttuberculosen jedenfalls nicht constant ist. Eine werthvolle Erweiterung dieser Erfahrungen, besonders auch in Bezug auf unser Gebiet brachten die Untersuchungen von v. Koziszkowsky²⁾. Unter 15 Phthisikern fand er 6 mit dauernd vorhandener Reaction: sämtliche 6 Fälle kamen zum Exitus, es handelte sich, wie auch die Sectionen zeigten, um schwerste Formen der Erkrankung. In einem anderen Falle von Phthise bestand längere Zeit constant die Reaction, dann war parallel mit der Besserung des subjectiven und objectiven Be-standens zuerst ein Nachlassen in der Intensität und dann ein allmähliches Verschwinden der Reaction zu beobachten — eine Erfahrung, die er in gleicher Weise auch bei anderen Krankheiten machte. In anderen Fällen, darunter 2 Phthisen, trat mit deutlicher Verschlechterung erst die Reaction auf. — Unter den Enteritiden konnte v. Koziszkowsky sie nur bei denen nachweisen, die auf tuberculöser Grundlage beruhten.

Die chemische Deutung der Reaction ist noch zweifelhaft. Proscher³⁾ kam durch Untersuchung des resultirenden Farbstoffs zu dem Schluss, dass der im Harn vorhandene Körper ein Formylglucosamin oder ein Acetyl-dentosamin wäre, nach Müller⁴⁾ handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um ein Mono- oder Diacetylglucosamin — ich habe an künstlich dargestellten Aminen dieser Zuckerarten die Reaction stets negativ ge-funden. Bei durch den Fieberstich nach 5tägiger Hungerzeit fieber-haft gemachten Kaninchen vermisste Koriczkowsky die Reaction. Neuerdings ist Pappenheim⁵⁾ geneigt, einen Zusammenhang zwischen der Reaction und dem Harnarobidin anzunehmen — eine Vermuthung, für die jedenfalls noch nicht genügend klinische Belege geliefert sind.

Die **Phenole**: Phenol, Parakresol und Brenzkatechin, werden be-kanntlich als Aetherschwefelsäuren abgeschieden. Diese Ausscheidungs-form theilen sie mit Indoxyl, Skatoxyl und einem geringen Theile der aromatischen Oxyssäuren. Ein Theil oder sämtliche genannten Sub-

1) Clemens, Zur Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaction. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.

2) E. v. Koziszkowsky, Ueber den klinischen Werth der Ehrlich'schen Di-methylamidobenzaldehydreaction. Berl. klin. Wochenschr. No. 44. 1902.

3) Proscher, Zur Kenntniss der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehyd-reaction. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXXI. Heft 5 u. 6.

4) Ad. Schmidt, Nachweis und Bestimmung des Indols in den Faeces mittels der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaction. Munch. med. Wochenschr. 1903, S. 721.

5) A. Pappenheim, Kurze Notiz zur Ehrlich'schen Benzaldehydreaction. Berl. klin. Wochenschr. No. 2. 1903.

stanzen werden übrigens auch, freilich in viel geringeren Mengen, an Glycuronsäure gepaart abgeschieden. Die für unseren Zweck in Betracht kommenden Veränderungen der Gesamttitherschwefelsäuren haben wir bereits oben besprochen. Ueber das normale und pathologische Verhalten der genannten Glycuronsäuren ist bisher nichts Sicheres bekannt. Es erübrigt nur noch, das Verhalten der einzelnen Paarlinge kennen zu lernen.

Der geringe normale Phenolgehalt stammt von den Benzolderivaten der Pflanzennahrung und von der Eiweissfäulnis im Darne. Auch bei reiner Fleischnahrung wird noch, wie Baumann nachwies, Phenol im Harn ausgeschieden. Jede Vermehrung der Fäulnisvorgänge in Folge von Stauungen, namentlich in den unteren Theilen des Darmes, bei Peritonitis, bei Eiterungen, am meisten bei solchen jauchiger Natur, bringt eine Vermehrung der Phenolabscheidung hervor. Auch im Hunger kann das Quantum der Phenole steigen, wie Müller¹⁾ bei Cetti constatirte. Jauchungsprocesse im Respirationstract, putride Pleuritis und Bronchitis, sowie Lungengangran haben eine bedeutende Vermehrung der aromatischen Fäulnisproducte im Harn zur Folge²⁾. Wegen der exacten quantitativen Bestimmung der Phenole sei auf die Lehrbücher³⁾ verwiesen. Eine einfache klinische Probe auf Phenole giebt Salkowski an: der Harn wird im Reagensglase mit einigen cem Salpetersäure gekocht, dann abgekühlt und nach dem Abkühlen mit Bromwasser versetzt. Starke Trübung oder Niederschlag beweist vermehrte Phenolabscheidung.

Bei Lungentuberculose fand Russo⁴⁾ Phenol und Kresol nur spärlich oder gar nicht. Auch A. Blumenthal findet bei complicirter Lungentuberculose die Menge des Phenols nicht vermehrt, sondern nur bei primärer oder secundärer Tuberculose des Darmes⁵⁾. Er constatirte eine regelmässige Zunahme des Phenols sowohl wie des Indicans bei Verschlechterung des Befindens und glaubt diesem Befunde vielleicht einen diagnostischen, sicher aber einen prognostischen Werth beimesse⁶⁾ zu dürfen. Mit Hilfe der oben erwähnten Salkowskischen Methode fand F. Blumenthal⁶⁾ in vielen Fällen schwerer Tuberculose ausgeprägte, in solchen von Darmtuberculose sehr starke Phenolreactio-

1) Fr. Müller, Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. *Berlin. klin. Wochenschr.* S. 433. 1887.

2) L. Brieger, Ueber die Bestandtheile des jauchigen Eiters des Menschen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 5. S. 566.

3) Vergl. dazu auch: Kossler u. Penny, Ueber die massanalytische Bestimmung der Phenole im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 17. S. 117.

4) A. Russo, Sulla eliminazione del phenolo nelle urine. *Riv. clin. et ter.* 1888, Ottobre. *Ref. Centralbl. f. klin. Med.* 10. S. 306. 1889.

5) Arthur Blumenthal, Ueber die Producte der Darmfäulnis im Urin Tuberculose. *Inaug.-Diss.* Berlin 1899.

6) F. Blumenthal, Fäulnisproducte im Harn. *Berliner klin. Wochenschr.* S. 843. 1899.

Brieger¹⁾ fand als durchschnittlichen Phenolgehalt bei gemischter Kost in der Norm 0,0158 g; er zeigte, dass sowohl bei Lungen- wie bei anderen Tuberculosen, ausser denen des Peritoneums, der Phenolgehalt innerhalb der normalen Grenzen sich bewegt²⁾. Bei zwei Fällen von Peritonitis tuberculosa ergab sich als Mittel 0,138, bei einer Peritonitis in Folge von parametritischem Exsudat sogar 0,3018. Auf Grundlage gleicher Erfahrungen stellt F. Blumenthal d. d. den Satz auf: starkes Auftreten der Phenol- und Indicaureaction bei Phthise dürfte einen Verdacht auf Darmtuberculose oder stärkere Zersetzungen in den Cavernen befestigen.

Der gleiche Autor findet bei tuberculöser Meningitis die Phenolmenge vermehrt. Bei einem Fall von Scrophulose fand Brieger nur ganz geringe Mengen.

Dagegen fand er bei allen putriden Erkrankungen starke Vermehrung. In letzteren Fällen konnte nicht der Darm die Bildungsstätte sein. Die Erklärung giebt die Untersuchung der Exsudate: in serösen oder rein eitrigen Flüssigkeiten vermisste er stets die aromatischen Fäulnissproducte; dagegen fehlte Phenol, ebenso wie Indol und die Oxysauren & saubigen, sehr stinkenden Eiteransammlungen nur selten. Im putriden Sputum wurde übrigens nur Skatol, nie Indol gefunden. Offenbar ändert der Luftzutritt die Art der Eiweisszersetzung.

Das **Indoxyl**, das im Harn in Form der „Indican“ benannten Aetterschwefelsäure vorhanden ist, rührt hauptsächlich oder ausschliesslich von der im Dünndarm ablaufenden Fäulniss her. Stauungen des Darmenthalts vermehren die Fäulnissvorgänge. Nach Jaffé³⁾ macht Stenose des Dünndarms regelmässig starke Indicanausscheidungen, Stenose des Dickdarms macht sie nicht regelmässig, kann sie aber machen.

Es besteht anscheinend ein gewisser Zusammenhang zwischen der Indican- und der Phenolabscheidung, über den freilich die Angaben der Autoren verschieden lauten. Indicanreicher Harn enthält nach Salkowski⁴⁾ fast immer viel Phenol, eine Ansicht, der Brieger l. c. widerspricht. Allgemein scheint zugegeben zu werden, dass phenolreicher Harn nicht selten arm an Indican ist. Das Indoxyl wird nach

1) L. Brieger, Ueber Phenolausscheidung bei Krankheiten. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 2. S. 241.

L. Brieger, Einige Beziehungen der Fäulnissproducte zu Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. S. 465.

2) L. Brieger, Ueber Phenolausscheidung bei Krankheiten. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1878. S. 545.

3) M. Jaffé, Ueber die Ausscheidung des Indicans, unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Virch. Arch. Bd. 70. S. 72. 1877. (Vorl. Mitth. s. Centralbl. f. d. med. Wiss. S. 481. 1872.)

4) E. Salkowski, Ueber das Vorkommen phenolbildender Substanz im Harn bei Ileus. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 818.

F. Blumenthal¹⁾ durch Fäulnisprocesse, das Phenol durch bacterielle Zersetzung ohne Fäulnis gebildet. Die Eiweissfäulnis ist naturgemäss stärker bei Fleischnahrung, demgemäss auch die Indicanbildung und -abscheidung.

Für gewöhnlich scheint, wie Müller²⁾ angiebt, Verringerung der Nahrungsaufnahme die Indicanausscheidung zu vermehren, hauptsächlich wohl durch Stagnation des Darminhalts — ein Moment, das bei Phthise wohl nicht selten in Frage käme. Jedoch fand Müller umgekehrt bei völliger Nahrungsabstinenz, bei dem Hungerkünstler Cetti, kein Indican (l. antea cit.).

Ausser der Stauung bewirken auch acute Catarrhe der oberen Darmabschnitte eine starke Vermehrung des Indicans. Fieber als solches und der dadurch bewirkte Eiweisszerfall ist nach Jaffé ohne jeden Einfluss auf die Menge desselben.

Schon Senator³⁾ constatirte bei vorgeschrittener Lungenschwindsucht sehr gewöhnlich eine beträchtliche Indicanausscheidung, namentlich wenn starke Diarrhöen und Amyloidentartungen der Organe (auch der Nieren) vorhanden waren — aber auch bei Fehlen dieser Complicationen. Ortweiler⁴⁾ fand bei uncomplicirter Phthise nur geringe Indicanausscheidung, bei Darmtuberculose eine deutliche, wenn auch nicht immer sehr reichliche und regelmässige Vermehrung. A. Blumenthal (l. c.) beobachtete bei progredienten Fällen von Darmtuberculose eine fortschreitende Zunahme des Indicans und glaubt einen solchen Befund prognostisch verwerten zu können.

Den gleichen Befund: Indicanurie nur bei complicirenden Darmaffectionen erhebt Hennige⁵⁾.

Er fand ausserdem in einer Anzahl von mit chronischem Siechthum verbundenen Fällen von localer Tuberculose den Indicangehalt deutlich nachweisbar, zuweilen ausgesprochen vermehrt; doch erreichte derselbe niemals so extreme Grade, wie bei den auf Affectionen des Digestionstractus beruhenden Schwächezuständen.

Starke Vermehrung fand Ortweiler auch bei putriden Bronchitis und Pleuritis, sowie bei Pyopneumothorax. Dieser Befund führt auf die umstrittene Frage der Indicanbildung ausserhalb des Darmes, speciell

1) F. Blumenthal, Zur Frage der klinischen Bedeutung des Auftretens von Fäulnisproducten im Harn. Charité-Ann. Bd. XXVI. S. 3. 1902.

Vgl. auch Albu, Weitere Beiträge zur Lehre von der Darmfäulnis. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 47.

2) Fr. Müller, Ueber Indicanausscheidung durch den Harn bei Inanition. Mitth. a. d. med. Klinik zu Würzburg. Bd. II. 1886.

3) H. Senator, Ueber Indican- und Kalkausscheidung in Krankheiten. Centralblatt f. d. med. Wiss. S. 389. 1877.

4) Leopold Ortweiler, Physiologische und pathologische Bedeutung des Harnindicans. Mitth. a. d. med. Klinik zu Würzburg. Bd. II. 1886.

5) Max Hennige, Die Indicanausscheidung in Krankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 29. S. 271. 1879.

bei Eiterungen irgend welcher Art. Kerlmann¹, findet bei Eiterherden so regelmässig Indicanurie, dass er empfiehlt, die Indicanreaction für die differentielle Diagnose zwischen eitrigen und nicht eitrigen Erkrankungen, z. B. der Gelenke und der serösen Höhlen zu verwerthen. Bei Nachprüfung dieser Untersuchungen kam Beckmann², zu Resultaten, die denen Kerlmann's widersprechen. Er fand unter 25 Patientinnen mit Eiterungsprocessen nur bei sechs die Indicanausscheidung vor der Incision vermehrt; bei diesen handelte es sich meist um Beckeneiterungen oder complicirende Darmaffectionen. Er schliesst, dass ausser dem Darme noch keine andere Quelle für vermehrte Indolbildung nachgewiesen sei. In der Discussion sprach Wladimiroff³, die Vermuthung aus, dass vielleicht nur die durch Darmbakterien, die ja Indol bilden, hervorgerufenen Eiterungen Indicanurie machen.

Vielleicht ist die häufigere Localisation der Kindertuberculose im Darmtractus und den zugehörigen Lymphdrüsen eine der Ursachen, dass man bei dieser relativ häufig einen hohen Indicangehalt findet. Nicht wenige Autoren sehen diesen Befund als einen geradezu constanten und pathognomonischen, eventuell diagnostisch ausschlaggebenden an. Wenn die Resultate auch hier ausserordentlich von einander abweichen, so liegt das wohl hier wie anderwo grösstentheils an den verschiedenen Methoden. Eine handliche quantitative Indicanbestimmung existirte früher nicht. Erst neuerdings hat Strauss⁴ eine colorimetrische angegeben, über die erst wenige Erfahrungen vorliegen. Die Resultate sind also durch Vergleichung der Intensität der Chloroformfärbung gewonnen. Lässt schon diese Vergleichung dem subjectiven Ermessen weiten Spielraum, so ist weiterhin das Resultat von der verwendeten Harnmenge, resp. Grösse der Reagentengläser, der Zeit, die man nach Anstellen der Reaction zuwartet, der Chloroformmenge, der Intensität der Schüttelung und in erster Linie von der angewendeten Methode abhängig. Dass man mit der ursprünglichen Jaffé'schen Methode leicht das Indigblau zu Indigweiss weiter oxydirt, erfährt jeder Famulus bei den ersten Indicanproben. In nicht ganz geübten Händen ist jedenfalls die Obermayer'sche oder die Baumann'sche Methode die empfehlenswerthere.

Schon Parrot und Robin⁵, constatirten bei der „Athrepsie des nouveau-nés“ eine Steigerung der Indicanausscheidung. Langebender hat sich zuerst Hochsinger⁶ mit der Materie befasst. Er fand bei

1) A. Kerlmann, Beobachtungen über die diagnostische Verwerthbarkeit der Indicanurie. St. Petersburg, med. Wochenschr. S. 133. 1895.

2) W. Beckmann, Klin. Untersuch. über den diagnost. Werth der vermehrten Indicanausscheidung bei Eiterungen. St. Petersburg, med. Woch. S. 255 u. 265. 1894.

3) Ebenda, S. 321.

4) Berliner klin. Wochenschr. März 1902.

5) J. Parrot et A. Robin, Des alterations de l'urine dans l'athrepsie des nouveau-nés. Gaz. méd. de Paris 1876 p. 429.

6) C. Hochsinger, Ueber Indicanurie im Säuglingsalter. Wien, med. Presse No. 40 u. 41. 1890.

ganz jugendlichen Kindern mit Lungen-, Bauchfell- und Hirnhauttuberculose ausnahmslos den Indicangehalt vermehrt, die Stärke der Farbstoffreaction von der Schwere der Allgemeininfection abhängig. In mehreren Fällen von chronischer, nicht tuberculöser Peritonitis fand er negative oder ganz schwache Indicanreaction. Die Ursache für dieses eigenartige Verhalten des tuberculösen Säuglings sah er darin, dass die Leistungsfähigkeit dieses wenig widerstandsfähigen Organismus durch Tuberculose besonders stark beeinträchtigt wird. Dadurch leide die secretorische und resorptive Thätigkeit des Darmes und es käme zu Zersetzungs Vorgängen der ungenügend verdauten Eiweissstoffe: für diese Auffassung spreche die veränderte Beschaffenheit der Fäces solcher Kinder. Man könne deswegen bei Ausschluss primärer intestinaler oder anderweitiger Fäulnissvorgänge im kindlichen Körper aus einer starken Indicanreaction auf das Bestehen eines schwereren Allgemeinleidens, in Sonderheit tuberculöser Natur, schliessen. Ältere Kinder verhielten sich in Bezug auf die Indicanausscheidung wie Erwachsene. Zu bemerken ist, dass das ambulante Material Hochsinger's meist nur eine einmalige Untersuchung gestattete. In der Discussion berichtete Mayer-Aachen¹⁾ über ähnliche Beobachtungen, insbesondere an grösseren, an Knochentuberculose leidenden Kindern.

Zu denen Hochsinger's ganz ähnlichen Resultaten kam auch Kahane²⁾ bei seinen Untersuchungen an Kindern der vier ersten Lebensjahre. Er fand eine starke Indicanreaction bei tuberculösen Erkrankungen in 62 pCt. der Fälle, bei nicht tuberculösen in 11 pCt. Es ergibt sich daraus, „dass bei tuberculösen Erkrankungen des Kindesalters sehr oft eine bedeutende Erhöhung des Indicangehaltes sich findet“ und wenn Fahm³⁾ hinzufügt „nicht in dem Maasse, dass im einzelnen Falle eine einmal oder sogar öfters gefundene Vermehrung des Indicans für Tuberculose Ausschlag gebend wäre, da auch bei sicher schwer Tuberculösen aus einer längeren Untersuchungsreihe sich andere Resultate ergeben“ — so folgt diese Einschränkung schon ohne Weiteres aus den Resultaten Kahane's.

Sehr verschieden scheinen die Ergebnisse je nach dem Alter der Kinder zu sein. So konnte Steffen⁴⁾ bei meist etwas älteren Kindern die Resultate Hochsinger's nicht bestätigen. Er benutzte freilich, wie seine Kritiker mit Recht hervorheben, ausschliesslich die Jaffé'sche Methode, bei der durch Zusatz von zuviel Chlorkalk leicht die Reaction

1) Verhandl. der Gesellsch. der Naturforscher und Aerzte zu Bremen. Bd. II. S. 302. Leipzig 1901.

2) Max Kahane, Ueber das Verhältniss des Indicans bei Tuberculose des Kindesalters. Kassowitz's Beitr. z. Kinderheilk. Neue Folge. Bd. II. (Ref. Wiener med. Presse. S. 1174. 1892.)

3) J. Fahm, Ueber den diagnostischen Werth der Indicanreaction bei Tuberculose im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 37. 1894.

4) W. Steffen, Beiträge zur Indicanausscheidung bei Kindern. Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 34. 1892.

aufgehoben oder abgeschwächt werden kann. Zu dem gleichen Resultate kam Voûte¹, an einer geringen, Gehlig² an einer erheblich grosseren Zahl von Patienten. Letzterer fand unter Benützung des Obermayer'schen Reagens in 39 Fällen von kindlicher, theils innerer, theils chirurgischer Tuberculose, bei 181 Untersuchungen 98 mal normalen und 83 mal pathologischen Indicangehalt. Er vermisst vor Allem eine dauernde Vermehrung und findet die zeitweiligen Steigerungen meist durch Störungen der Darmthätigkeit erklärt.

Zu dem gleichen Urtheile über die Reaction und damit zu einer Leugnung ihres diagnostischen Werthes für die Kindertuberculose kam auch Cima³. Dagegen konnte Djouritsch⁴ an einem freilich ziemlich kleinen Material die Resultate Hochsinger's und Kahane's vollkommen bestätigen. Er fand die Reaction bei Tuberculose constant; ihr Vorhandensein könne zwar nicht die Diagnose Tuberculose entscheiden, aber in zweifelhaften Fällen dieselbe erleichtern. Er scheint sich der von Baumann modificirten Jaffé'schen Methode bedient zu haben. Den gleichen Werth legt ihr Cattaneo⁵ bei⁵. Auch Concetti⁶ giebt die Thatsache einer starken Indicanabsehung bei Tuberculose zu, ist mit v. Jaksch geneigt, auch starken Erweisszerfall dafür verantwortlich zu machen, findet sie aber bei vielen acuten und chronischen Infectiouskrankheiten und streitet ihr daher jede Bedeutung für die Diagnose der Kindertuberculose ab. Zu einem gleich ablehnenden Votum kommt Momidlowsky⁷, der unter 12 Fällen von Kindertuberculose die Reaction 2 mal sehr intensiv, 4 mal intensiv, 5 mal deutlich und 1 mal spurenweise fand. Auch Giarré⁸ findet einerseits die Indicanurie keineswegs constant bei Tuberculose, andererseits nicht selten bei anderen, differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Affectionen, so dass er für den behaupteten diagnostischen Werth entschieden abstreitet.

Normale Harnen enthalten nur wenig **Skatoxyl**, grosstentheils an Schwefelsäure, zum geringeren Theil wohl auch an Glycomonsäure ge-

1) Voûte, Quelques remarques sur la comelence de l'indicanurie et de la tuberculose chez les enfants. Rev. mens. des maladies de l'enfance. 1893.

2) Gehlig, Beobachtungen über Indicanausscheidungen bei Kindern, speciell bei kindlicher Tuberculose. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 38, 1894.

3) F. Cima, Ueber den diagnostischen Werth der Indicanurie im Kindesalter. Wien. med. Blätter, No. 23. 1894. (Ref. Maly's Jahrest. Bd. 24, S. 654.)

4) Leubnitz-Djouritch, Contribution à l'étude de l'indicanurie chez les enfants. Thèse de Paris. 1893.

5) Cattaneo, Beitrag zum Studium der Indicanurie bei Kinderkrankheiten. Policlinico 1897. März 15. (Ref. Maly's Jahrest. S. 679, 1898.)

6) Concetti, Ricerche sull'indicanuria nelle malattie infantili. La pediatria. No. 1 u. 2. 1898. (Ref. bei Maly, S. 702, 1898.)

7) Stanislaus Momidlowsky, Ueber das Verhalten des Indicans bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 36, S. 192, 1893.

8) Carlo Giarré, Sul valore semeiologico della indicanuria nella tubercolosi infantile. Lo sperimentale. 47, S. 98, 1893.

bunden. Bei Steigerung der Eiweissfaulniss steigt seine Menge. Bei Dickdarmerkrankungen ist relativ mehr Skatoxyl, bei Dünndarmerkrankungen mehr Indoxyl vorhanden. Nach Huppert färben sich skatoxylhaltige Harnen bei Anstellung der Jaffé'schen Indicanprobe schon bei Zusatz von Salzsäure dunkelroth bis violett, mit Salpetersäure allein oder auf nachträglichen Zusatz von sehr wenig salpetersaurem Kali kirschroth, mit Eisenchlorid direct oder auf den nachträglichen Zusatz von Salzsäure beim Erwärmen gleichfalls roth. An Skatoxyl reiche Harnen dunkeln beim Stehen an der Luft wie Carbolharn von der Oberfläche aus stark nach und nehmen dabei eine rothliche oder violette, selbst fast schwarze Farbe an.

Allen Anschein nach kann ein Theil des Skatols als Skatolcarbonsäure im Harn erscheinen. Diese Säure wird nach Salkowski dadurch nachgewiesen, dass man den Harn mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure versetzt und dann ebenfalls einige Tropfen verdünnter Eisenchloridlösung hinzufügt. Erwärmt man die Probe, so entsteht noch beim Kochen bei Gegenwart von Skatolcarbonsäure eine kirschrothe Färbung. F. Blumenthal¹⁾ fand die Probe in schweren Fällen von Tuberculose, besonders bei Fällen von Darmtuberculose positiv, im Uebrigen freilich auch bei Pneumonie, Pyämie, Peritonitis, bei Magen- und Darmcarcinomen, dagegen fast nie bei den gewöhnlichen Darmerkrankungen.

Eine diagnostische oder prognostische Verwerthung für tuberculöse Erkrankungen hat der Nachweis des Skatoxyls allein wohl nie gefunden, höchstens in der complexeren Form der

Rosenbach'schen Reaction.

Wenn man dem besprochen schon an und für sich einen rothlichen Schimmer zeigenden Harn unter beständigem Kochen langsam Salpetersäure zusetzt, so tritt eine tief burgunderrothe, manchmal blauroth erscheinende Färbung ein und der Harn wird durch ausfallenden blauerthen Farbstoff getrübt. Der tief dunkelrothe, beim Schütteln einen blauerthen Schaum zeigende Urin wird in charakteristischen Fällen beim weiteren Zusatz der Säure oft anscheinend nicht mehr in seiner Färbung verändert, bis plötzlich, manchmal erst nach Hinzufügen von 10–15 Tropfen der Säure, unter heftigem Aufbrausen eine Umandering des Roths in Rotthgelb und dann in Gelb — unter besonders starker Gelbfärbung des Schaumes — eintritt. Durch vorsichtiges Neutralisiren mit Ammoniak oder Natriumcarbonat kann man während nach jedem Tropfen des Alkali Harns die gefärbte Niederschlags- entstehen, die sich wieder lösen, zuhelfen, eine dazwischen und eine constant bleibende rothbraune Färbung hervorzubringen. Alle diese Reactionen zeigenden Urine enthalten indigolhaltige Substanzen.

1) F. Blumenthal, Zur Frage der klinischen Bedeutung des Auftretens von Indoxylproben im Harn, Chem. Abhandl. 20, 1902.

2) F. Rosenbach, Ueber die indigolhaltigen Farbstoffe bei schweren Darm- und Bluthkrankheiten, Wochenschr. 1887, S. 1.

Schon 10 Jahre früher hatte Rosenbach¹⁾ Rothfärbung nach Zusatz von Salpetersäure zum erhitzten Harn bei der Mehrzahl der Fälle hochgradiger Magendilatation beobachtet — er führt bei dieser Gelegenheit die früheren Beobachtungen über Harnveränderung bei Magenleiden an. In der jetzigen Reaction fand er eines der constantesten Zeichen schwerer Darmaffectionen der verschiedensten Art, deren gemeinsames Characteristicon eine Störung der Resorption im Gebiete des ganzen Darmkanals ist. Ist sie dauernd vorhanden, so ist die Prognose mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit als absolut infaust zu betrachten.

Wasser bei Stenosen des Darmes findet sich die Reaction hauptsächlich bei ausgedehnter und schwerer Geschwursbildung im Darm, sowie bei sehr schweren Diarrhoen und allgemeiner Inanition in Folge von Anomalien des Darmkanals. Bei reiner, nicht durch ein Darmleiden complicirter Peritonitis tuberculosa, auch bei hartnäckiger Obstipation fehlt die Reaction. Salkowski²⁾ legte ausführlicher die chemischen Grundlagen der Reaction dar; nur die bekannten aromatischen Producte der Darmfaulniss: Phenol-, Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure — er hätte wohl noch die entsprechenden Glycuronsäuren hinzufügen können — veranlassen diese Farbstoffbildung. Nur geht die Intensität der

Reaction nicht dem Gehalt an Indican und Phenol parallel. Er empfiehlt dabei mehr, sich an die Jaffe'sche Indicanreaction zu halten. Er setzt sich mit seiner Auffassung der Reaction in Gegensatz zu Rosenbach³⁾, der weiterhin ganz ausdrücklich den Standpunkt vertritt, dass die Farbstoffbildner nicht aus dem Darm, sondern aus dem Blute stammen.

Eine ausführliche Nachuntersuchung der Reaction, speciell auch bei Phthise verdanken wir Ewald⁴⁾. Er bezeichnet als Reaction ersten Grades die ausgeprägte Rosenbachreaction mit burgunderrother resp. blauvioletter Farbe und dem entsprechenden Schüttelschaum, als solche zweiten Grades die nur hochrothe bis purpurrothe Verfärbung mit rothlichem, nicht violettem Schüttelschaum. Er hat bei Phthisen verschiedener Schwere mit hochgradigen Ernährungsstörungen, die zum Theil bis zum Tode untersucht wurden, niemals die Reaction ersten Grades und nur in wechselnder, regelloser Weise die Reaction zweiten Grades gefunden. Er fand sie nicht bei mehreren Kranken mit starkem Verfall, vollständiger Anorexie und häufigem Erbrechen, während sie bei anderen leicht Erkrankten vorhanden war. Verhältnissmässig am häufigsten wurde sie bei Phthisikern mit stärkeren Durchfällen gefunden — ein Fall von reiner Darmtuberculose kam nicht zur Beobachtung. Ewald

1) O. Rosenbach, Der Mechanismus und die Diagnose der Mageninsufficienz. Volkmann's klin. Vortr. No. 153.

2) E. Salkowski, Bemerkungen zu der Abhandlung von E. Rosenbach, Ueber eine eigenthümliche Farbstoffbildung bei schweren Darmleiden. Berliner klin. Wochenschr. 1889. S. 202.

3) O. Rosenbach, Die pathogenetische Bedeutung der burgunderrothen Urinfärbung. Berliner klin. Wochenschr. 1889. S. 490.

4) C. A. Ewald, Die path. Bedeut. d. burgunderr. Urinfarb. B. kl. W. 1889. S. 953.

hat Indican- und Rosenbachreaction völlig parallel gehend gefunden und zweifelt nicht, dass auch der rothe Farbstoff nur der Ausdruck einer Störung des Darmstoffwechsels ist. Es gelang ihm, durch partielle Entziehung der Albuminate die Reaction zum Schwinden zu bringen. Abraham¹ fand die echte Rosenbach'sche Reaction bei 12 heberhaften Phthisen durchgehends, wenn auch verschieden stark. 16 heberlose Phthisiker verhielten sich wie gesunde Menschen — diese aber zeigten gelegentlich ausgeprägte Rosenbachreaction, recht häufig die Reaction zweiten Grades nach Ewald. Zu etwa gleichen Resultaten wie Ewald kommen Rumpel und Mester². Nach Peptonklysieren fanden sie die Reaction regelmässig. In zwei weiteren Arbeiten betont Rosenbach noch einmal seinen früher eingenommenen Standpunkt, ohne neues Material beizubringen³. Es gelang ihm nicht, durch Ausscheidung der Albuminate aus der Kost die Reaction zum Verschwinden zu bringen⁴.

Der schwarze Harn.

Da abgesehen von den melanotischen Geschwulsten am häufigsten, soweit ich sehe, bei tuberculösen Affectionen schwarzer Harn beschrieben ist, so seien die bisherigen Befunde darüber hier kurz zusammengestellt.

Es handelt sich bei Tuberculose, wenn wir von den Gallenfarbstoffen und anderen Derivaten des Hämoglobins absehen, nie, wie in einem Theil der anderen Fälle, um Abscheidung eines schwarzen Harns, sondern stets um nachtragliches Dunkelwerden des Harns.

Brenzkatechin färbt sich durch Oxydation an der Luft in alkalischer Lösung braun bis schwarz; seine Anwesenheit und Veränderung ist die Ursache der Schwarzfärbung des Carbolharns und des normalen Pferdeharns. Ein Fall, in dem es im menschlichen Harn in vermehrter Menge nachgewiesen wäre, ist mir nicht bekannt.

Indicanreiche Harns zeigen häufig eine intensiv braune Farbe, dieselbe ist nach Baumann und Brieger⁵ nicht durch Indican, sondern durch höhere Oxydationsproducte des Indols bedingt. Ein Nachdunkeln an der Luft bis zu fast schwarzer Farbe tritt auch, wie oben erwähnt, bei skatolreichen Harnen auf.

Um solche handelt es sich wohl in den meisten der beschriebenen

1, P. Abraham, Ueber die Rosenbach'sche Urinfärbung. Berliner klinische Wochenschr. 1890, S. 385.

2 Th. Rumpel und B. Mester, klinische Untersuchung über Bedeutung und Ursache der sogenannten Rosenbach'schen Reaction. Jahrbucher der Hamturgischen Staatskrankenanstalten. I. 1889.

3) O. Rosenbach, Noch einige Bemerkungen über die burgunderrothe Urinfärbung. Berliner klin. Wochenschr. 1890, S. 585.

4) O. Rosenbach, Die diagnostische Bedeutung der Indigurie. Wiener med. Presse. 1893. ss. 802, 845 und 894.

5, Baumann und Brieger, Indoxylschwefelsäure, das Indican des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. III, S. 254.

Fälle. Die vielfach angegebene Fällbarkeit mit Bleiessig oder Bleizucker und Ammoniak, Reagentien, durch welche nach meinen Erfahrungen gepaarte Schwefelsäuren nicht gefällt werden, legen den Gedanken nahe, dass es sich, wenn nicht freies Brenzkatechin in Frage kommt, um eine Alcaptonsäure oder eine gepaarte Glycuronsäure handelt. Brenzkatechin und die Alcaptonsäuren reduciren Fehling'sche Lösung in der Wärme — die Glycuronsäuren meist wohl erst nach vorheriger Säurespaltung. Die chemischen Notizen der veröffentlichten Fälle sind keineswegs genügend, um in allen Fällen mit Sicherheit eine der genannten Substanzen als Ursache der Schwarzfärbung anzusprechen: vielleicht kommen ausser ihnen noch eine Anzahl unbekannter in Frage. Senator¹ berichtet über einen Fall von Peritonitis tuberculosa mit Anfangs dunkelrothbraunem, dann schwarz werdendem Harn. Auch Kochen mit Salpetersäure machte ihn schwarz und undurchsichtig. Zusatz von Chromsäure oder chromsaurem Kalz und Schwefelsäure dunkler. Kochen damit ebenfalls schwarz und undurchsichtig. Da der Harn beim Anstellen der Jaffé-Senator'schen Indicanprobe dunkel und trübe bis grünlich-schwarz wurde, da sich die den Farbstoff liefernde Substanz, wie Indican, durch Kalkmilch ausfallen liess, so schliesst er, dass es sich in seinem wie in ähnlichen Fällen von Leichenstern und Litten (Carcinom des Magens, der Leber, des Peritoneums) um Indicanurie handelt.

In diesem wie in anderen Fällen verschwand die Schwarzfärbung einige Tage vor dem Tode.

In einem Fall von Phthisis und Diabetes fand Senator die gleiche Farbenänderung.

Schwarzen Harn bei Darmtuberculose beschreibt Pollak², die Fällbarkeit des Farbstoffs mit Bleiacetat, seine nachträgliche Entstehung auch nach Anstellen der Indicanprobe veranlasst ihn zu dem Schlusse, dass Indican die Ursache dieser Schwarzfärbung nicht sein konnte.

Vor Allem aber kann eine bei alkalischer Reaction eintretende Verdunkelung des Harnes beim Phthisiker wie beim sonst Gesunden durch Anwesenheit einer Alcaptonsäure im Harn bedingt sein. Einen solchen Fall beschreibt Furbringer³, v. Morawzewski⁴ sah bei einer an Lungen- und Bauchfelltuberculose leidenden Frau Alkaptonurie vor dem Tode eintreten.

Hale White⁵ beobachtete bei Phthisikern eine allmählich eintretende dunklere bis schwarze Färbung des Harnes bei saurer Reaction. Wurde

1 Senator, Ueber schwarzen Urin und schwarzen Ascites, *Charité-Annalen*, XV, 1890, S. 261.

2 Siegfried Pollak, Ein Fall von Darmtuberculose mit schwarzem Harn, *Berliner klin. Wochenschr.* 1892, S. 688.

3 P. Furbringer, Beobachtungen über einen Fall von Alkaptonurie, *Berliner klin. Wochenschr.* 1875, S. 313.

4 W. von Morawzewski, *Centraltl. f. innere Medicin*, Bd. 17, 1896, S. 177.

5 Hale White, On a condition of the urine met with in phthisis, *British med. Journal* 1892, p. 1070, 21. Mai.

der Harn alkalisch, so setzte sich das Dunklerwerden fort. Die dunkle Färbung war dauernd haltbar. Wegen des Eintretens der Verfärbung bei saurer Reaction, ohne dass der Harn reducirte, glaubt Hale White keine der bisher bekannten Substanzen für diese Verfärbung verantwortlich machen zu können: es kann sich wohl leicht um indol- oder skatolreiche Harne gehandelt haben.

Da blauer Harn — Ausscheidung von Indigoblau — bei irgend einer tuberculösen Erkrankung bisher nicht constatirt ist, so brauchen wir hier nicht näher darauf einzugehen.

Der normale Harn enthält regelmässig **flüchtige Fettsäuren**. Nach Blumenthal kann man ihre Menge als Maassstab für die Kohlehydratgährung ansehen. Ueber die Mengen lauten die Angaben verschieden. Nach v. Jaksch¹⁾ finden sich Spuren von Fettsäuren bis höchstens 0,008 pro die darin. Durch Behandlung des Harns mit oxydirenden Substanzen konnte er aus der Tagesmenge 0,9—1,5 g Fettsäuren gewinnen und zwar konnte mit Sicherheit Ameisensäure und Essigsäure, mit Wahrscheinlichkeit auch Buttersäure darin nachgewiesen werden. Unter pathologischen Verhältnissen kommen Fettsäuren in relativ bedeutenderen Mengen vor — indessen liefert pathologischer Harn nach Behandlung mit oxydirenden Substanzen nicht mehr Fettsäuren als normaler Harn. — Bei fieberhaften Affectionen sind die direct aus dem Harn zu gewinnenden Fettsäuren regelmässig vermehrt und zwar auf 6—10 cg. Ueber Tuberculose macht v. Jaksch keine speciellen Angaben. — Bedeutend höhere Werte für die flüchtigen Fettsäuren erhielt v. Rokitsansky²⁾, der den Harn zur Destillation mit mehr Säure versetzte. Er fand mit dieser Methode im normalen Harn 0,0545 g freie Fettsäuren. In Krankheiten scheint die Menge der Fettsäuren einzig vom Fieber abhängig zu sein: er fand bei einer croupösen Pneumonie 0,7029, bei einer weniger hoch fiebernden Phthise 0,1424 pro die. Im Gegensatz dazu giebt Blumenthal³⁾ an, dass die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren im Fieber verringert sei. Bei Inanitionszuständen und besonders bei Tuberculose fand er sie meist vermindert, im Gegensatz dazu bei abnormen Zersetzungen vermehrt, so dass er eine Vermehrung derselben im Fieber für ein eventuell auch diagnostisch verwertbares Zeichen von solchen Zersetzungen, wie sie bei Eiterungen, Hämorrhagien, die bacterieller Zersetzung ausgesetzt sind, und putriden Processen zu Stande kommen, erklärt. Bei einer Hämoptoe fand er Vermehrung auf das Doppelte⁴⁾.

1) R. v. Jaksch, Ueber physiologische und pathologische Lipacidurie. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. X. 1886. S. 536.

2) v. Rokitsansky, Ueber das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Harn des gesunden und kranken Menschen. Wiener med. Jahrbücher 1887. S. 205.

3) F. Blumenthal, Ueber die klinische Bedeutung einiger Fäulnisproducte im Harn. Gesellsch. der Charité-Aerzte. Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 8.

4) F. Blumenthal, Pathologie des Harns. S. 73.

Milchsäure, in Form der Fleischmilchsäure, wird im Harn ausgeschieden, wenn im Organismus Sauerstoffmangel eintritt; ausserdem auch, wenn die Leber nicht mehr im Stande ist, Milchsäure zu oxydiren. Es lag nahe, bei progressen Phthisikern und bei solchen mit ausgeprägten Leberveränderungen darauf zu fahnden. Ausgedehntere Untersuchungen über diesen Punkt liegen nicht vor — jedenfalls konnte sie Schütz¹ u. A. auch bei 2 Phthisikern nicht nachweisen.

Acetessigsäure kommt unter völlig normalen Verhältnissen nicht im Harn vor. Man findet sie bekanntlich bei Diabetikern sehr häufig, ausserdem in geringerer Menge bei Hungerzuständen, bei acuten Infectiouskrankheiten, auch bei rasch verlaufender Miliartuberculose². Bei Kindern kommt ihre Abscheidung leichter zu Stande als bei Erwachsenen und ist daher von weniger ominöser Bedeutung. Unter 35 Fällen von kindlicher Lungentuberculose fand Schröck nur 2 mit Diaceturie, dagegen in 6 Fällen von tuberculöser Hirnhautentzündung regelmässig Acetessigsäureabscheidung.

Die Abscheidung von β -**Oxybuttersäure** steht in keinem quantitativen Zusammenhange mit der von Acetessigsäure. Bisher ist sie nur bei Diabetes beobachtet worden.

Von verschiedenen Seiten ist behauptet worden, dass **Oxalsäure** bei Respirationsstörungen mit gehemmter Sauerstoffzufuhr in vermehrter Menge abgeschieden wird³. Furbringer⁴ fand meist nur unwesentliche Differenzen in der Oxalsäureausscheidung von Phthisikern und Gesunden, jedenfalls fand er keinen constanten Zusammenhang mit der Störung der Athmung: bei einem Phthisiker nahm fast im gleichen Grade, wie die Respirationsstörung starker wurde, die Oxalsäure im Harn ab. Cantani⁵ findet ebenfalls keineswegs regelmässig eine Vermehrung: ist sie vorhanden, so ist sie nach ihm nur als accidentell, transitorisch oder symptomatisch aufzufassen. Von Antenrieth und Barth⁶ vorgenommene Bestimmungen mit einer neuen, verbesserten Salkowski'schen Methode ergaben bei je einem Falle von Lungen- und Peritonealtuberculose, wie übrigens auch bei einem solchen von pernicioser Anämie, eine Erhöhung gegenüber der Norm. Sie fanden gegenüber 10–20 mg bei Gesunden im ersteren Falle Werthe von 53,2, 30,6, 38,5 mg, im zweiten solche

1) E. Schütz, Ueber das Vorkommen von Fleischmilchsäure in pathologischen Harnen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1894. Bd. XIX. S. 482.

2) K. Schröck, Ueber Acetonurie und Diaceturie bei Kindern. Jahrbuch f. Kinderheilkunde. N. F. 29. 1889.

3) F. W. Bencke, Zur Physiologie und Pathologie des phosphorsauren und oxalsauren Kalkes. Göttingen 1850.

4) Paul Furbringer, Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1876. Bd. 18. S. 190.

5) A. Cantani, Oxalurie, Gicht und Steinkrankheiten. Deutsch von Hahn. Berlin 1880.

6) W. Antenrieth und H. Barth, Ueber Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 35. S. 32.

von 33,2 und 24,0 mg. Ein Fall von schwerer Lungentuberculose zeigte an 2 Tagen Ausscheidungen von 37,0 resp. 19,8 mg.

Hippursäure tritt beim Hunger und im sauren Fieberharn in vermehrter Menge auf. Baumann hält ihre Ausscheidung beim Fleischfresser für ausschliesslich abhängig von den Fäulnisprocessen im Darm. Neuerdings hat Lewin¹⁾ nach der von Blumenthal angegebenen Methode die Hippursäure in normalen und pathologischen Fällen bestimmt. Er fand bei fieberloser Tuberculose normale Hippursäureausscheidung. Die bei anderen fieberhaften Zuständen regelmässig vorhandene Vermehrung war beim Fieber von Tuberculösen nicht constant nachweisbar. Eine Nachuntersuchung von Soetbeer²⁾ bezeichnet die ganze Methode als unbrauchbar. Diesem Angriffe gegenüber hält Blumenthal in einer weiteren Veröffentlichung³⁾ an der Genauigkeit seiner Methode fest und zeigt, dass Soetbeer nicht genau nach seiner Methode gearbeitet hat.

Das Verhalten der **aromatischen Oxysäuren** ist sehr wenig studirt — eine exacte quantitative Bestimmung derselben ist bis heute nicht möglich. Die Menge derselben geht nach Brieger⁴⁾ parallel der Phenolmenge, nach Baumann⁵⁾ der Menge der Aetherschwefelsäuren. Brieger constatirte eine Vermehrung derselben nur bei putriden Processen der Respirationsorgane, über ihr Verhalten bei Lungen- und anderen Tuberculösen macht er keine Angaben. Rumpel und Mester⁶⁾ fanden bei sehr verschiedenen Krankheiten, u. a. bei jauchigen und anderen Lungenkrankheiten, nie eine Vermehrung der Oxysäuren.

Alle diejenigen Arzneimittel der aromatischen Reihe, die zum Theil oder ganz zu Benzoesäure oxydirt werden, werden bekanntlich in Form der Hippursäure ausgeschieden und werden damit deren Menge vermehren.

Ehrlich'sche Diazoreaction.

Man kann zweifeln, an welcher Stelle diese Reaction zu besprechen ist: fehlt uns doch bis heute eine sichere Kenntniss der sie bedingenden

1) C. Lewin, Beiträge zum Hippursäurestoffwechsel des Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1901. Bd. 42. S. 371.

2) Franz Soetbeer, Controlle der Blumenthal'schen Methode der Hippursäurebestimmung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 35. S. 536.

3) Blumenthal und Braunstein, Ueber die quantitative Hippursäurebestimmung beim Menschen. Hofmeister's Beiträge. III. 385.

4) L. Brieger, Einige Beziehungen der Fäulnisproducte zu Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1881. III. S. 465.

5) Baumann, Weitere Beiträge zur Kenntniss der aromatischen Substanzen des Thierkörpers. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. IV. S. 304.

6) Th. Rumpel und B. Mester, Klinische Untersuchungen über Bedeutung und Ursache der sogenannten Rosenbach'schen Reaction. Jahrbuch der Hamburg-Staatskrankenanstalten. Bd. I. 1889.

Substanz. Doch scheint nach den Feststellungen von Ehrlich¹⁾, mir²⁾ und Brieger³⁾ es festzustehen, dass es sich um eine Säure handelt, die Fällbarkeit mit Kalkmilch und basischem Bleiacetat, die Möglichkeit, eine neutrale Kalk- und Zinkverbindung daraus herzustellen, sprechen dafür. Ob diese Säure der aromatischen oder der fetten Reihe angehört, ist freilich noch unentschieden. Wahrscheinlichkeitsgründe scheinen nur für letztere Annahme zu sprechen.

Da diese Reaction und speciell ihre Bedeutung bei Tuberculose gerade in den letzten Jahren Gegenstand vielfacher Controversen war und bei ihrer Beurtheilung und Verwerthung die genaue Kenntniss einer Anzahl chemischer, pharmakologischer und klinischer Momente nicht entbehrt werden kann, so wollen wir sie etwas ausführlicher besprechen.

Zur Anstellung der Reaction bedarf man der Lösung eines primären aromatischen Amins, das durch Einwirkung von salpetriger Säure in einen Diazokörper verwandelt wird, der sich dann mit einer dritten zugefügten Substanz — in unserem Fall der unbekannten Harnsubstanz — eventuell nach Zufügung eines Alkali, zu einem Farbstoff, einem Azokörper, verandelt. Zweckmässig benutzt man eine Mineralsäure Lösung des primären Amins und fügt die Lösung eines salpetersauren Salzes zu, aus dem dann durch Einwirkung von Mineralsäuren salpetrige Säure frei wird. Da in jedem Harn Substanzen enthalten sind, die mit starken Lösungen eines Diazokörpers eine Farbreaction geben, so ist es unbedingt nothig, die von Ehrlich angegebenen Verdünnungen zu benutzen⁴⁾ — eine Forderung, der die Nachuntersucher nicht immer entsprochen haben: mit stärkeren Lösungen erhält man andere Resultate und so sind diese Befunde für die Beurtheilung der Ehrlich'schen Reaction nicht benutzbar⁵⁻¹⁰⁾. Die Ehrlich'schen Lösungen sind wässrige:

1) Paul Ehrlich, Ueber die Sulfodiazobenzolreaction. Dtsch. med. Wochenschrift 1884. No. 27. Discussion S. 430.

2) Paul Clemens, Die Diazoreactionen des Harns. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1899. Bd. 63.

3) L. Brieger, Zur Kenntniss des Wesens der Ehrlich'schen Diazoreaction. Medicin. Woche. 1900. S. 6. (Ref. Chem. Centralbl. 1900. p. 373)

4) Vgl. hierzu H. Spethoff, Ueber Ehrlich's Diazoreaction. I.-D. Berlin 1884.

5) F. Penzoldt, Ueber den diagnostischen Werth der Harnreaction mit Diazobenzolsulfosaure. Berliner klin. Wochenschr. 1883. S. 201.

6) Derselbe, Weiteres über den diagnostischen Werth der sogenannten D.-R. Berliner klin. Wochenschr. 1883. S. 755.

7) Petri, Das Verhalten des Harns Schwindsüchtiger gegen Diazobenzolsulfosaure. Zeitschr. f. klin. Med. VI. S. 472.

8) Derselbe, Diazobenzolsulfosaure als Reagens in der klinischen Chemie. Zeitschr. f. klin. Medicin. VII. 1884. S. 500.

9) Oliva, Rivista clinica. Marzo 1885 (citirt nach Philippe Rivier, De la diazoreaction de Ehrlich. Paris, Steinheil. 1895).

10) Anchisi, De la diazoreaction de l'urine. Gaz. degli Osped. 1888. No 79.

11 u. 12 siehe auf folgender Seite.

Lamanna¹⁾ hat behauptet, dass die Reaction besser von statten zuge, wenn man das Amin in Alkohol löse — ich habe mich nicht davon überzeugen können.

Ehrlich²⁾ hat ursprünglich die Sulfamlsäure als Reagens empfohlen; man benutzt sie in folgender Lösung:

Diazoreagens I:

| | |
|-----------------------------|---------|
| Acidi sulfanilici | 1.0. |
| Ac. hydrochl. conc. | 50.0. |
| Aq. dest. ad | 1000.0. |

Als Nitritlösung benutzt man stets das folgende

Diazoreagens II:

| | |
|--------------------------|--------|
| Natrii nitrosi | 0.5. |
| Aq. dest. ad | 100.0. |

Später hat Ehrlich gerathen, an Stelle der Sulfamlsäure das Paramidoacetophenon zu benutzen³⁾.

| | |
|-------------------------------|---------|
| Paramidoacetophenon | 0.5. |
| Acidi hydrochl. conc. | 50.0. |
| Aq. dest. | 1000.0. |

Wir haben in neuerer Zeit stets dieses Reagens benutzt; der resultirende Farbstoff ist schöner roth, der Ausfall ist daher auch für den Anfänger leichter zu beurtheilen und manche mit dem früheren Reagens zweifelhafte Reaction wird bei Anwendung des neuen deutlich positiv.

Reagens I hält sich in der angegebenen Form wohl unbegrenzt. Reagens II hält man zweckmässig in dunklen Gefässe und erneuert es alle 1—3 Monate — im Sommer öfter; die Nitrite zersetzen sich leicht.

Das Gemisch der beiden Lösungen stellt man in der Weise her, dass man zu 100 Theilen des Reagens I 2 Theile des Reagens II hinzufügt. Dieses Gemisch ist am besten jedesmal frisch herzustellen: es ist im Sommer höchstens 1—2, im Winter 3—5 Tage brauchbar und dann unbedingt in dunklen Glase und möglichst kühl aufzubewahren.

11) Lessari, De rotte Diazobenzolreaction. Rivista veneta di science mediche e chir. 1890. Uebers. in Jahrb. f. Kinderheilk. XXVIII.

12) L. Munson and Horst Oertel, The cause of Ehrlich's D.-R., with a discussion of its diagnostic and clinical significance. N.-Y. Medical Journal. 1900. Bd. 57. p. 127.

1) Antonio Paoli, Lamanna, Ueber die Diazoreaction von Ehrlich. Ber. d. Chem. F. Ges. Sept. 1899. Ref. Chem. Centralbl. 1899. Bd. II. No. 16. S. 793—4.

2) Paul Ehrlich, Einige Worte über die D.-R. Deutsche med. Wochenschr. 1883. No. 35.

3) Beck, Ueber die prognostische Bedeutung der D.-R. bei Phthisikern. Centralbl. f. Bakt. u. Suppl. 1894. S. 58a.

Ich pflege in einem graduirten Reagensglas jeweils zu 5 cem der Lösung I 2 Tropfen der Lösung II zu setzen.

Zu dem Gemisch fügt man das gleiche Quantum Harn und dann $\frac{1}{4}$ des Ganzen Ammoniak. Sehr bequem ist die Benutzung des von Ranke¹ angegebenen und bei P. Altmann, Berlin, Linsenstrasse, erhältlichen Reagensglases für die ganze Prozedur (Preis 1,20 M.).

Beim Anstellen der Reaction ist darauf zu achten, dass man nach jedem Zusatz gut mischt, besonders nach dem Zufügen des Ammoniaks kräftig umschüttelt. Als positiver Ausfall der Reaction gilt eine deutliche rothe Färbung der Flüssigkeit und eine röthliche Verfärbung des Schüttelschaums. Man darf für die Reaction nur frische, noch saure Harn verwenden. Alkalische Harn verlieren die Fähigkeit, die Reaction zu geben, zwar nicht regelmässig, aber doch häufig in kurzer Zeit².

Man hat gelegentlich noch weitere Anforderungen an eine positive Diazo-reaction gestellt: der grüne Niederschlag, nach 24 Stunden an der oberen Grenze des Phosphatsediments sichtbar, welcher letzteres meist durch andere Azokörper roth gefärbt ist, ist nach Ehrlich eine ganz constante, unbedingt zugehörige Erscheinung. Ich glaube, man sollte sich mit der Rothfärbung der Flüssigkeit und des Schüttelschaumes begnügen. Man kann zwar diesen Niederschlag, wie nur scheint, bei jedem Harn mit positiver Reaction erzielen — aber nicht immer durch einfaches Anstellen der Reaction, sondern oft erst nach Reinigen des Harnes mit Bleizucker oder Concentrationen im Wasserbade. Diese Proceduren sind weder bequem, noch scheinen sie mir für gewöhnlich nothig zu sein. Man werden die Arbeiten derjenigen, die eine Diazo-Reaction nur bei Vorhandensein des grünen Niederschlags als positiv ansehen³, hier benutzen können, dürfen uns aber nicht wundern, wenn sie weniger positive Befunde als Andere haben. Doch wird man gelegentlich mit Vortheil auch den Niederschlag zur Beurtheilung verwerthen — die gleich zu besprechenden Pseudoreactionen geben nie einen derartigen Niederschlag. Er zeigt auch bei zweifelloser Ehrlich'scher Reaction eine sehr verschiedene Farbe, ist bald hellgrün, bald

1) Ranke, Reagensglas zur exacten und bequemen Darstellung der Ehrlich'schen Diazo-reaction, Fortschr. d. Medicin 1899, No. 36.

2) Cf. Imhoff, Archives de Pharmacologie et Therapie Bd IX, Heft V u. VI.

3) Emil Levinsohn, Ueber die Ehrlich'sche D.-R., insbesondere bei Lungenphthise, I.-D., Berlin 1883.

4) Escherich, Zur diagnostischen Bedeutung der D.-R., Deutsche medic. Wochenschr., 1883, No. 43.

5) Melenfeld, Ueber die Bedeutung der Ehrlich'schen Reaction in diagnostischer und prognostischer Beziehung, Wratsch. S. 148. (Cirt nach Kissei: Die Ehrlich'sche Reaction bei Kindern Arch. f. Kinderheilk. 1898, XXV, S. 73.)

6) H. Spiethoff, Ueber Ehrlich's D.-R. Ein Beitrag zur Chemie des Urins I.-D., Berlin 1884.

7) A. Kissei, Ueber die Ehrlich'sche Reaction bei Kindern, Arch. f. Kinderheilkunde, XXIV, 1894, S. 383.

schön Olivengrün. bald schwarzgrün und manchmal auch mehr violett-schwarz gefärbt — bei Anwendung von Paramidoacetophenon erhält man im allgemeinen noch dunklere Nuancen.

Damit man nun aber auch weiterhin keine Fehlschlüsse macht, muss man die Medicamente kennen, deren Derivate mit unserem Reagens eine rothe Reaction geben.

Am längsten bekannt ist diese Eigenschaft vom Naphthalin: ich muss Cnopf¹⁾ gegenüber betonen, dass sich der resultirende Farbstoff sehr erheblich von dem der pathologischen Diazoreaction unterscheidet — er hält sich in alkalischer Lösung dauernd, blässt bei Zusatz von Mineralsäure nicht so stark ab und giebt nie einen grünen Niederschlag. Einige gleiche Reaction geben Anthracenderivate (Chrysarobin)²⁾ und die neueren innerlich angewendeten Medicamente, die dieser chemischen Gruppe angehören, wie Purgatin etc. — hier wäre bei sonst gesunden Leuten die Reaction event. ein Mittel, die Resorption festzustellen.

In vitro zugesetzt, giebt auch Cascaraextract und Opiumtinctur eine schöne Reaction; durch subcutane Application von 25 cem Opiumtinctur beim Hunde gelang es, eine schön rothe Reaction, freilich ohne deutliche Färbung des Schüttelschaumes, zu erzielen³⁾. Eine Täuschung durch diese Medicamente käme also practisch nicht in Betracht. Wie Brehmer angiebt, zeigte Kairinharn regelmässig deutliche Reaction⁴⁾. Axel Blad und Paul Videbeck⁵⁾ fanden nach Verabreichung von Salol und Chinin in grossen Dosen eine undeutliche, nach Frangulaeinnahme eine schön hochrothe Reaction. Dasselbe gälte vom Morphinum aceticum in genügenden Dosen — doch scheint es zweifelhaft, ob es wirklich in den therapeutisch verwendeten Quantitäten eine Fehlerquelle bildet.

Auch die Einnahme von 1.0 Gujasanol täuscht nach Gieseler⁶⁾ beim Gesunden eine positive Diazoreaction vor.

Alle diese Reactionen sind eventuell an dem regelmässigen Fehlen des grünen Niederschlages von der Ehrlich'schen Reaction zu unterscheiden.

Wenn wir die Diazoreaction zu diagnostischen Schlüssen verwenden, so dürfen wir solche ja stets nur aus einer positiven Reaction ziehen. Nun giebt es offenbar im Körper eine Anzahl von Momenten, die der Bildung oder der Abscheidung des betreffenden Stoffes entgegenwirken, so dass wir bei einer Affection, die sonst positive Reaction giebt —

1) R. Ph. Cnopf, Diazoreaction bei Lungenphthise. I.-D. Würzburg 1887.

2) A. Krokiewicz, Zur Ehrlich'schen Diazoreaction im Harn. Wiener klin. Wochenschr. 1898. No. 29.

3) Burghart, Beeinflussung der Diazoreaction durch Arzneien. Gesellsch. der Charité-Aerzte. Berliner klin. Wochenschr. 1899. No. 38.

4) H. Brehmer, Das Verhalten des Urins Schwindsüchtiger gegenüber Diazobenzolsulfonsäure. I.-D. Leipzig 1884.

5) Axel Blad und Paul Videbeck, Ueber die Diazoreaction, besonders ihr Auftreten bei der Lungentuberculose. Zeitschr. f. Tubercul. Bd. II. Ss. 412 u. 498.

6) Th. Gieseler, Ueber den prognostischen Werth der Ehrlich'schen Diazoreaction bei Phthisikern. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. 3. S. 406.

eine negative finden. Nierenentzündungen scheinen in nicht seltenen Fällen in dieser Weise das Zustandekommen der Reaction zu verhindern [Oleumens l. c., Lasker¹]. Und dann wirken eine Anzahl von normalen oder pathologischen Stoffwechselproducten und -Derivaten von Medikamenten, die meist der aromatischen Reihe angehören, in gleichem Sinne: sei es nun, dass sie zum Reagens eine stärkere Affinität als der fragliche Stoff haben oder sei es, dass sie zu dem fraglichen Stoff eine stärkere Affinität als das Reagens haben. In dieser Weise wirken Bilirubin, Urobilin, Jod innerlich und äusserlich, Tanninpräparate und Phenole störend. Man kann diese Substanzen mittelst Thierkohle oder bei saurem Harn mittelst Bleiszucker, in anderen Fällen, wie Burghart d. c. zeigte, durch Ausschütteln mittelst Aether oder Amylalkohol entfernen und nach dieser Proceedur an einem Harn, der vorher keine Diazoreaction gab, eine sehr starke Reaction erhalten. Wenn im Harn abgeschiedene Phenole die Reaction behindern, deren Menge ja bei Tuberculose u. dgl. nicht so selten vermehrt ist und die namentlich nach Darreichung von Kreosot und seinen Derivaten reichlich im Harn vorhanden sind, so kann man nach Burghart nicht selten durch die Reaction auf dem sogenannten umgekehrten Wege noch eine positive Reaction erhalten: man neutralisirt den Harn, fugt dann noch wenige Tropfen Ammoniak hinzu und schüttelt bis zur Schaumbildung. Lässt man nun einige Tropfen des Reagens an dem Schaum hinunterfliessen, so sieht man bei gelungener Reaction den letzteren sich deutlich und in typischer Weise roth färben. Zu beachten ist die Nothwendigkeit, wenig Ammoniak, wenig Reagens zu nehmen und nach Hinzusetzen des letzteren nicht umzuschütteln. Jedoch geben nicht selten Harns, die reichlich Phenol enthalten, eine deutliche Diazoreaction. Ob das auf der chemischen Verschiedenheit der ausgeschiedenen Phenole, zum mindesten auf der Verschiedenartigkeit ihrer Bindung beruht oder auf der Verschiedenheit der die Reaction gebenden chemischen Substanzen, wie Burghart^{2, 3} meint, ist zweifelhaft.

Ausser Phenol und Salol führen Deléarde und Hautefeuille⁴ noch Benzonaphtol und Betol an als geeignet, die Diazoreaction zu vermindern oder ganz zu unterdrücken.

Dass die Ehrlich'sche Reaction, mit dem vorgeschriebenen Reagens angesetzt, unter normalen Verhältnissen nie, weder in irgendeinem

1 A. Lasker, Erfahrungen über die Diazoreaction bei Infectiouskrankheiten. Deutsche Aerztezeitung. 1901.

2) Burghart, Weiteres über Beeinflussung der Diazoreaction durch Substanzen starker Affinität zu dem Ehrlich'schen Reagens. Gesellschaft der Charité-Aerzte, Berlin. Münch. med. Wochenschr. 1900 S. 338.

3 Burghart, Ueber Beeinflussung der Ehrlich'schen Diazoreaction durch Substanzen von starker Affinität zu dem Ehrlich'schen Reagens. Berl. klin. Wochenschrift, 1901. No. 11.

4 Deléarde et Hautefeuille (de Lille). Sur la diazoréaction d'Ehrlich. Semaine médicale. 1902. S. 106.

Lebensalter¹, noch unter irgendwelchen physiologischen Reizen zur Beobachtung kommt, ist von allen Seiten anerkannt. Man kann demgemäss aus einer positiven Reaction stets mit Sicherheit den Schluss ziehen, dass der Betreffende krank ist — ein Schluss, der sich freilich wohl in allen diesen Fällen auch aus anderen Momenten mit gleicher Sicherheit ergeben wird. Die Reaction kommt bei den verschiedensten Tuberculosen vor, ist freilich bei den einzelnen Arten sehr verschieden häufig. Ihr Auftreten und ihre Intensität sind von verschiedenen allgemeinen und lokalen Momenten abhängig. Das Alter ist nicht ganz ohne Einfluss. Bei Kindern kommt die Reaction nach Feer² leichter und starker zu Stande als bei Erwachsenen. Qualität und Quantität der Nahrung sind nach Cnopf d. c. gleichgültig; das scheint richtig, soweit feste Nahrung in Betracht kommt. Wird reichlich Flüssigkeit aufgenommen und abgeschieden, so wird die Intensität der Reaction abgeschwächt. *Ceteris paribus* geben Harn mit hohem specifischen Gewicht stärkere Reaction, als solche mit geringerem. Cnopf l. c. S. 34. Asada l. c., u. d. l. c.

Bei Harnen, die keine deutliche Reaction zeigten, gelang es nur L. c., durch Concentration dieselbe einwandfrei — gelegentlich auch mit Auftreten des grünen Niederschlages — zu erzielen.

Ehrlich fand bei Typhus, dass Weiber meist stärkere Reaction zeigen — die geringere Flüssigkeitsaufnahme und die demgemäss stärkere Concentration des Harnes dürften die Ursache dieser Erscheinung sein.

Die Tageszeit bewirkt Unterschiede: Cnopf fand, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Reaction am Nachmittag stärker ist oder auftritt, wo sie Morgens fehlt. Man darf wohl vermuten, dass die Resorption und Abscheidung der die Reaction direct oder indirect bewirkenden Stoffe während der Nacht vermindert ist, analog der Resorption der febererregenden Substanzen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass anderweitige Flüssigkeitsverluste durch Schwesse und Diarrhoe gelegentlich, wenn auch nicht regelmässig, die Reaction verstärken können.

Nach Cnopf geht Intensität und Häufigkeit der Reaction der Quantität der Sputa parallel, eine Beobachtung, die gewiss für eine Zahl von Fällen zutrifft, da häufig die ausgedehnteren Prozesse reichlicherer Expectoration einhergehen.

Einen Zusammenhang mit der Menge der Bacillen konnten Lowson³ und Krokiewicz d. c. nicht nachweisen.

Ihre Beziehungen zum Fieber sind offenbar nur indirecte. Ehrlich erkennt an, dass sie häufig febrile Exacerbationen begleitet.

1. Nersess Umkoff, Die Diazoreaction im Harn der Säuglinge. Jahrb. Kinderheilk. N. F. 44. 1897. S. 335.

2. Emil Feer, Auftreten von Diazoreaction im Urin von mit Koch'schem Typhus behandelten tuberculösen Kindern. Handb. f. Kinderheilk. Bd. 33. S. 281.

3. Louis Lowson, Ueber die Ehrlich'sche Diazoreaction, insbesondere Ueberprüfung des L-D. Braun. 1885.

eine Erfahrung, die wohl die Meinung Escherich's (l. c.) und Georgiewsky's ¹⁾, dass ein einigermaassen regelmässiger Zusammenhang bestehe, hervorgebracht hat. Zweifellos finden wir sie bei afebrilen, progressen Fällen recht häufig, und so betont denn auch die überwiegende Mehrzahl der Autoren [Löwinson (l. c.), Dohrendorff ²⁾, Brewing ³⁾, Goldschmidt ⁴⁾, Cnopf (l. c.), Beck ⁵⁾, Michaelis ⁶⁾, Umikoff ⁷⁾, Lasker (l. c.), Asada ⁸⁾] die weitgehende Unabhängigkeit der Reaction vom Fieber.

Schliesslich kommt auch noch, wie Burghart (l. c.) betont, eine individuelle Disposition für die Bildung der fraglichen Stoffe in Betracht. Wichtig ist jedenfalls, sich stets daran zu erinnern, dass dieselben, selbst bei anscheinend gleichbleibendem Krankheitszustand, keineswegs gleichmässig ausgeschieden werden, sondern dass oft dem Anschein nach ähnlich, wie wir das von manchen anorganischen Stoffen wissen, Retention statt hat, an deren Stelle dann nachher massenhafte Ausscheidung tritt, die bei acuten Krankheiten nicht ganz selten sogar die Höhe der Krankheit überdauert und sich bisweilen noch in die Reconvalescenz hineinzieht.

Die Hauptmomente, die das Auftreten der Reaction bei Lungenschwindsucht bedingen, schildert Ehrlich in seiner ersten Publication ⁹⁾ mit folgenden Worten: „Von der Lungenschwindsucht, die sich klinisch unter so mannigfaltigen Bildern präsentirt, wollen wir nur 2 Grenzfälle schildern, nämlich den der in kurzer Zeit letal endenden acuten Schmelzung der Lungen und den der durch mehrere Jahre sich hinziehenden Phthise. Im Verlauf der ersteren pflegt die Reaction während des ganzen Krankheitsverlaufes in ausgeprägtester Weise vorhanden zu sein, bei der anderen finden wir monate-, vielleicht auch jahre-

1) J. Georgiewski, Die neue Harnprobe Ehrlichs. Deutsche med. Wochenschrift. 1883. S. 701.

2) E. Dohrendorff, Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Diazoreaction. I.-D. Göttingen. 1884.

3) F. Brewing, Ueber die Diazoreaction. Zeitschrift f. klin. Med. 1886. Bd. 10. S. 561.

4) Goldschmidt, Ueber den diagnostischen Werth der Diazoreaction. Münch. med. Wochenschr. 1886. No. 35.

5) Max Beck, Ueber die prognostische Bedeutung der Diazoreaction bei Phthisikern. Char.-Ann. Bd. 19. 1894. S. 583.

6) Michaelis, Ueber die Diazoreaction und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. S. 156. — Derselbe, Ueber die Diazoreaction. Zeitschr. f. diätetische u. physikalische Therapie. 1899. Heft 2.

7) Nersess Umikoff, Die Diazoreaction im Harn der Säuglinge. Handb. f. Kinderheilk. N. F. 1898. Bd. 46. S. 20.

8) Asada, Ueber die Diazoreaction im Harn der Phthisiker. I.-D. Erlangen. Druckort Berlin. 1901.

9) P. Ehrlich, Ueber eine neue Harnprobe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. V. 1882. S. 285.

lange reactionslose Intervalle mit bald längeren, bald kürzeren Perioden, in denen Reaction vorhanden ist. Sterben schliesslich die Patienten an den Fortschritten der Lungenerkrankung, nicht etwa an einer anderen Complication, so pflegt die Reaction längere Zeit vorher bestanden zu haben. Die klinische Beobachtung lehrt, dass die Perioden, in denen Reaction auftritt, mit Exacerbationen des Processes übereinstimmen, die — wenn auch die physikalische Untersuchung keine positiven Befunde ergibt, dennoch durch Fieberbewegung, Kräfteverfall, Nachtschweiss deutlich markirt zu sein pflegen.“

Man wird es hiernach begreiflich finden, wenn Fränkel und Troje¹⁾ in der Mehrzahl ihrer Fälle von acuter tuberculöser Pneumonie die Diazoreaction fanden. Umgekehrt pflegen die Fälle, welche klinisch das Bild vorgeschrittener Phthise, selbst mit Cavernenbildung geben, aber keine Diazoreaction zeigen, mehr zu stabilem Verlauf zu neigen (so Brecht²⁾, Grundies, Cnopf, Michaelis). Auch in den ziemlich häufigen Fällen von Combination der Tuberculose mit Pneumonokoniose kommt nur recht selten Diazoreaction zur Beobachtung.

Leichte Phthisen geben die Diazoreaction nur sehr selten; treten aber andere acute Infectionskrankheiten hinzu, die eventuell für sich nicht diese Reaction bieten, so kann für die Dauer der acuten Infection eine Diazoreaction selbst intensivster Art auftreten. So kann bei Pleuritis exsudativa, bei einer Pneumonie, Influenzaaffection das Auftreten unserer Reaction eventuell den Gedanken an eine bis dahin nicht constatirte beginnende Phthise nahelegen [Michaelis, Löwe³⁾].

Bei Eintheilung in die Turban'schen drei Stadien wird man natürlich im ersten die Reaction sehr selten, im zweiten gelegentlich, im dritten häufig finden. Mit Michaelis alle Phthisen mit positiver Reaction dem dritten Stadium zuzutheilen, scheint mir dem gewöhnlichen Einteilungsprincip zu widersprechen.

Diese Abhängigkeit der Reaction von der Schwere der Fälle ergibt sich gut aus Lasker's weiter unten mitgetheilte Tabelle.

Dass dem klinischen Bilde nach incipiente Fälle die Reaction geben können, zeigen die Beobachtungen von Krokiewicz, der Fälle mit negativem Bacillenbefunde und positiver Reaction acut verlaufen sah.

Lungenblutung beeinflusst ihr Auftreten nicht — im Gegentheil zeigen Phthisiker mit Hämoptoe, als meist erst leicht erkrankte, nur selten Reaction (Cnopf l. c.). Wir erwähnen noch einmal, dass chronische Nephritis, wie mir scheint häufig, aber nicht regelmässig, wie Krokiewicz behauptet, das Auftreten der Reaction verhindert.

1) A. Fränkel und G. Troje, Ueber die pneumonische Form der acuten Lungentuberculose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV. 1894. S. 30.

2) Max Brecht, Die diagnostische Bedeutung der Diazoreaction. I.-D. Berlin. 1883.

3) Eugen Löwe, Ueber das Auftreten der rothen Diazoreaction Ehrlich's bei Krankheiten. I.-D. Breslau. 1888.

Dieser Einfluss wird namentlich durch die Beobachtungen von Brecht (1) gut illustriert. Reine febrile Albuminurie beeinflusst sie nicht (Krokiewicz).

Tuberkulinjectionen sind häufig geeignet, die Reaction hervorzurufen oder zu verstärken. Zwar giebt Beck (d. c.) an, nach Injectionen keine Farbenveränderungen im Urin beobachtet zu haben, doch ist dabei zu bemerken, dass im Institut für Infektionskrankheiten nur akute, initiale Tuberculosen injiziert werden. Feer (d. c.) beobachtete freilich bei Kindern und in einer Zeit, als noch stärkere Tuberkulindosen angewendet wurden, dass von 17 Kindern, die an verschiedenartigen Tuberculosen litten, von denen nur 2 vorher bisweilen Diazo reactionen aufwiesen, 14 nach den Injectionen Diazo reaction resp. stärkere Reaction zeigten. Ebenso haben Frankel¹⁾ und Baumler²⁾ mehrfach nach Tuberkulinjectionen die Reaction auftreten sehen.

Die Angaben über das Verhalten der Reaction ante finem lauten sehr verschieden: Ehrlich giebt an, dass selbst bei Phthisis chronica kürzere oder längere Zeit vor dem Exitus die Reaction regelmässig vorhanden sei. Grunhies findet sogar gegen den Exitus eine regelmässige Steigerung der Reaction — eine Beobachtung, die Goldschmidt nicht bestätigen konnte, während Escherich plotzliches Verschwinden einige Tage vor dem Exitus constatirte, ein Befund, den auch Ehrlich in einer Anzahl von Fällen erhob. Lowinson findet meist ein Zurückgehen oder Aufhören der Reaction ante mortem, was Brehmer und Cnopf an freilich viel weniger Fällen nicht bestätigen konnten. Lowinson sieht in diesem Verschwinden der Reaction ein sicheres Zeichen des herannahenden Todes. Das Verschwinden der Reaction vor dem Tode erklärt sich nach Burghardt aus einer reichlichen Phenolausscheidung, nach Lowinson aus mangelhafter Resorption der fraglichen Substanz.

Mehrfach ist die Frage aufgeworfen worden, ob Infection mit Tuberkelbakterien allein Diazo reaction zu Stande bringt, und ob nicht nur bei Secundärinfection die fraglichen Substanzen gebildet werden. Da aber die Befunde, die gestatten, intra vitam die Secundärinfection zu diagnostizieren, keineswegs Uebereinstimmung herrscht, so ist es schwer, über die Bedeutung dieses Momentes ins Klare zu kommen.

Silvestri fand in zwei Fällen von Lungentuberculose mit Mischinfection positive Diazo reaction.

Den einwandfreien Nachweis von Secundärbakterien im Blute wird man als ein sicheres Zeichen der Mischinfection ansehen müssen — das freilich keineswegs in allen Fällen vorhanden zu sein braucht. Jeder erweckt der so häufige Befund von Staphylokokken den Verdacht einer nachträglichen Verunreinigung, die bei Blutentnahme so leicht stattfinden kann, so dass auch dieses Kriterium kein sicheres ist. Michaels

1) A. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 1213.

2) Ch. Baumler, Beobachtungen bei Anwendung des Koch'schen Heilverfahrens. Deutsche med. Wochenschr. 1891, S. 62.

und Meyer¹⁾ fanden bereits in einer Anzahl von Fällen Bacteriämie und Diazoreaction gleichzeitig. Michaelis (l. c.) hat dann diese Untersuchungen fortgesetzt und zahlreiche gleichartige Befunde erhoben. Die Nachuntersuchung von Schröder und Nägelsbach²⁾ in einer ganzen Anzahl von Fällen mit positiver Diazoreaction ergab ein sehr abweichendes Resultat: es gelang ihnen bei Untersuchung von 8 Fällen in vorgerücktem Stadium in keinem Falle, Bacterien aus dem Blute zu züchten, sie sehen die beschriebene Bacteriämie nur als eine agonale Erscheinung an.

Strauss fand in 19 Fällen 9mal, Michaelis und Meyer in 10 Fällen 8mal, Fränkel in 20 Fällen keinmal, Stadelmann und Lasker in 66 Fällen 1mal, Burghardt³⁾ in einer Anzahl von Fällen niemals Bacterien. Die weiterhin darzulegende Häufigkeit der Diazoreaction bei Phthisikern, speciell solchen der Krankenhäuser, widerstreitet der Idee, es könnte jede Diazoreaction durch eine Secundärinfection, die sich auch als Blutinfection kundgibt, erklärt werden — selbst wenn die so sehr verschiedene relative Häufigkeit der Befunde nicht Verdacht gegen eine Anzahl derselben erweckte. So sind auch die Ergebnisse der letzten Nachuntersuchung von de Grazia⁴⁾ durchaus negative. Ausserdem werden wir weiterhin eine Reihe von tuberculösen Affectionen kennen lernen, die häufig Diazoreaction geben, bei denen aber selten oder nie Secundärinfection festgestellt ist.

In Bezug auf die Häufigkeit der Reaction bei Lungentuberculose und die mannigfaltigen Erfahrungen über eine Anzahl von Momenten, die bisher nicht eingehender behandelt sind, wollen wir die einzelnen Autoren zu Wort kommen lassen.

Löwinson⁵⁾ hat die Reaction bei 48 Phthisikern längere Zeit hindurch angestellt. Von seinen Patienten starben 22. Unter diesen zeigte 19 charakteristische Reaction mit grünem Niederschlag. Bei einem der restirenden drei Fälle war das Reagens nicht einwandfrei, bei zwei anderen fand sich nur der grüne Niederschlag. Bei 11 anderen schweren Fällen war die Reaction inconstant, bei einigen nur vorübergehend in Zeiten von Verschlimmerung des Leidens, 8 nur leicht Erkrankte zeigten keine Reaction.

Germain-Sée⁶⁾ fand bei 40 Phthisikern die Reaction regelmässig und constatirt, dass er sie besonders deutlich bei spärlichem concentrirtem Harn angetroffen habe.

1) M. Michaelis und Fr. Meyer, Bacterienbefunde im Blute von Phthisikern. Charité-Annalen. XXII. 1897. S. 150 ff.

2) Schröder und Nägelsbach, Diazoreaction im Harn und Bacterienbefund im Blute von Phthisikern. Münch. med. Wochenschr. 1899. S. 1339 u. 1380.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1901. Vereinsbeilage. No. 26. S. 195.

4) F. de Grazia (Genova), Ricerche chimico-cliniche nella diazoreazione del urine. Clinica med. italiana. 1901. No. 9.

5) Emil Löwinson, Ueber die Ehrlich'sche Diazoreaction, insbesondere bei Lungenphthise. Inaug.-Diss. Berlin 1883.

6) G. Sée, De la phthisie bacillaire des poumons. Paris 1884. p. 329.

Grundries¹⁾ untersuchte 64 Fälle von Lungentuberculose längere Zeit hindurch täglich auf Diazoreaction. Von ihnen starben 34 während der Beobachtungszeit an ihrer Lungenaffectio. Sie hatten sämmtlich zunehmende und starke Diazoreaction gegen den tödtlichen Ausgang hin, mindestens schon 4–5 Tage vorher. 6 Fälle mit überwiegend starker Reaction fielen alle bis auf einen, hatten starke Dyspnoe und schlechtes Allgemeinbefinden. In 12 Fällen war Reaction und Befinden wechselnd. 12 Phthisiker, die nie Reaction hatten, befanden sich relativ wohl, zeigten jedenfalls kein rasches Fortschreiten des Processes. Er zieht daraus den Schluss, dass längeres Auftreten starker Reaction ein Signum mali ominis ist, während Fälle ohne Reaction durchweg leicht verlaufen.

Möller's²⁾ sämmtliche Fälle mit positiver Diazoreaction sind solche mit progressivem Verlaufe.

Brehmer³⁾ fand die Reaction unter 20 Fällen, worunter 17 schwere, 15 mal. Und zwar zeigten die 5, in der Beobachtungszeit mit dem Tode endigenden Fälle immer längere Zeit vor dem Tode constant Reaction.

Goldschmidt d. e. fand die Reaction unter 48 Fällen 30 mal. Von den 30 Fällen mit positiver Reaction sind 22 gestorben; die übrigen zeigten mit einer Ausnahme die Symptome vorgeschrittener Lungentuberculose. Der Ausnahmefall betraf einen Mann mit grossen Drüsenacten am Halse, aber minimalen Lungenbefunde.

Friedenwald⁴⁾ beobachtete 43 Fälle von Lungenphthise; davon zeigten 29 schwere fast constante Reaction.

Nissen⁵⁾ erhob bei Kindern folgende Befunde. Unter 36 Fällen von chronischer tuberculöser Pneumonie fand sich in 15 positive, in 21 negative Diazoreaction. Unter den verschiedenen Formen der Lungentuberculose der Kinder zeigte die chronische käsige Pneumonie ohne Tuberkelruptio, wie sie sich hauptsächlich bei etwas älteren Kindern findet, am seltensten und wenigsten constant die Reaction, während die mit mehr oder minder reichlicher Tuberkelbildung einhergehenden Prozesse sie viel häufiger und constanter zeigten.

Krickewitz l. c., der wohl die ausgedehntesten Untersuchungen über die Diazoreaction vollführt hat, hat bei 235 Fällen von Lungentuberculose dieselbe 4598 mal vorgenommen. Er fand in 96 Fällen die

1) O. Grundries, Mittheilungen über Diazoreaction bei Phthisis pulmonum, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. VIII, 1884.

2) A. Möller, Erster ärztlicher Jahresbericht der Volkshelstatte Belgig. Zeitschrift f. Puber., Bd. 2, S. 70.

3) H. Brehmer, Das Verhalten des Urins Schwindsüchtiger gegenüber Diazobenzolsulfonsäure, l. D. Leipzig 1884.

4) J. Friedenwald, Die Diazoreaction von Ehrlich. New-York Med. Journal, 58, No. 26, p. 745. Ref. Mal's Jahrb., 1893, Bd. 23, p. 609.

5) W. Nissen, Ueber die Diazoreaction und ihre diagnostische und prognostische Bedeutung am Krankentische des Kindes. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 38, 1894, S. 143 ff.

Reaction positiv. In 71 dieser Fälle trat der Tod ein. Bei den übrigen wurde, soweit sie beobachtet wurden, Verschlimmerung constatirt.

In 139 Fällen, bei welchen die Diazoreaction kein einziges Mal nachgewiesen wurde, verliessen die Kranken bedeutend gebessert die Anstalt.

Rütimeyer¹⁾ verzeichnet unter den letal verlaufenden Fällen 85 pCt. mit positiver Reaction, unter den leichteren 9 pCt.

Ich (l. c.) fand unter 100 gestorbenen Phthisikern 87 mit Diazoreaction.

Michaelis hat 106 Fälle von Lungentuberculose untersucht. Von diesen gaben 75 immer von Zeit zu Zeit positive Reactionen, 31 gaben immer negative. Von diesen 31 Patienten wurden 2 als geheilt entlassen, 25 als gebessert, 2 als ungeheilt, 2 starben. Von den 75 starben 59, 7 blieben unverändert, 8 besserten sich, keiner wurde geheilt.

Nachdem er die Zahl seiner Untersuchungen noch bedeutend vermehrt hatte, giebt Michaelis folgende Statistik:

Von den Patienten mit negativer bzw. positiver Diazoreaction wurden

| | | |
|-----------------------------|-----------|------------|
| geheilt | 5 | — |
| gebessert | 44 | 15 |
| blieben ungeheilt | 5 | 13 |
| starben | 3 | 80 |
| | <u>57</u> | <u>108</u> |

Zu ganz entsprechenden Resultaten kam Lorentz²⁾.

Schröder und Nägelsbach³⁾ verglichen in 101 Fällen die aus den übrigen Symptomen gestellte Prognose mit dem Ergebniss der Prüfung auf Diazoreaction und fanden in 49 Fällen mit klinisch guter Prognose nie Diazoreaction, in 28 mit zweifelhafter ebenfalls nie, dagegen unter 24 Fällen mit klinisch schlechter Prognose 12 mit positiver und 12 mit negativer Diazoreaction. Von den positiven Fällen starben $\frac{2}{3}$ in 2—3 Monaten. Sie warnen davor, sich bei der Stellung der Prognose allein auf die Diazoreaction zu verlassen und schliessen: für jeden Arzt, der überhaupt eine Prognose bei Phthisikern stellen kann, ist sie entbehrlich.

Aus den Untersuchungen, die Blad und Videbeck⁴⁾ an 50 Patienten

1) L. Rütimeyer, Ueber den klinischen Werth der Diazoreaction. Corresp. f. Schweizer Aerzte. XX. 1890. S. 306.

2) Finska Läkarselskap. Handbuch. No. 3. 1900. Citirt nach Blad und Videbeck (l. c.).

3) G. Schröder und Nägelsbach, Diazoreaction im Harn und Bacterienbefunde im Blute von Phthisikern. Münchener medicin. Wochenschrift. 1899. No. 41 u. 42.

4) Blad, Axel und Paul Videbeck, Ueber die Diazoreaction, besonders ihr Auftreten bei Lungentuberculose. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. II. S. 412 u. 492.

längere Zeit hindurch anstellten, ergibt sich, dass bei leichteren Fällen mit guter Prognose die Diazoreaction fehlte oder schwach und inconstant auftrat, während sie sich bei schwerer Phthise auffallend regelmässig und deutlich nachweisen liess, um oft kurz vor dem Tode wieder zu verschwinden. 15 der Patienten starben, von diesen zeigten 13 wenigstens zeitweise starke Reaction.

Asada (l. c.) untersuchte 33 Phthisiker, davon 24 mindestens eine Woche lang. Unter 6 Gebesserten zeigten 3 negative, 3 wechselnde Reaction, unter 11 Ungebesserten waren 5 mit negativer, 5 mit wechselnder und einer mit dauernd positiver Reaction und unter den 7 Gestorbenen schliesslich je einer mit wechselnder und negativer und 5 mit dauernd positiver Reaction. Er achtete besonders auch auf etwaige tägliche Schwankungen, doch fand er bald den Morgenharn und bald den Abendharn intensiver reagirend. „Fast immer fand ich aber, dass, wenn nur eine geringe Menge Harn von dunklerer Farbe entleert worden war, dieser bei positivem Ausfall der Reaction dieselbe deutlicher zeigte.“ Er kommt zu dem Schluss, dass constant positiver Ausfall wohl immer eine schlechte Prognose bedingt, und theilt zugleich einige sehr weitgehende Besserungen bei wechselndem Ausfall der Reaction mit.

Lasker¹⁾ erhob bei 152 Fällen die in folgender Tabelle verzeichneten Befunde.

| | Leichte Fälle | | Mittelschwere Fälle | | Schwere Fälle | |
|---------------------|---------------|------|---------------------|------|---------------|------|
| | + D. | — D. | + D. | — D. | + D. | — D. |
| Gebessert entlassen | 2 | 23 | 4 | 29 | 4 | 6 |
| Ungeheilt entlassen | — | 1 | 4 | 7 | 6 | 10 |
| Gestorben . . . | — | 1 | 7 | 5 | 28 | 15 |
| Zusammen | 2 | 25 | 15 | 41 | 38 | 31 |

Da die Diazoreaction bei einer ganzen Anzahl von Krankheiten vorkommt, so ist sie natürlich für keine pathognomonisch. Jedoch wird sie, wenn die Diagnose, z. B. zwischen einfachem fieberhaftem Darmkatarrh und Abdominaltyphus schwankt, bei positivem Ausfall entschieden für die Diagnose Typhus in's Gewicht fallen.

Für die Diagnose der Lungentuberculose scheint mir die Sache so zu liegen, dass bei einer den physikalischen Zeichen nach beginnenden oder zweifelhaften Lungentuberculose die Reaction nur sehr selten positiv ist. In diesen Fällen wird in der That eine positive Diazoreaction diagnostisch werthvoll sein können; Ehrlich²⁾, Krokiewicz

1) A. Lasker, Erfahrungen über die Diazoreaction bei Infectiouskrankheiten. Deutsche Aerztezeitg. 1901.

2) Ehrlich in der Discussion über Michaelis' Vortrag. Deutsche medic. Wochenschr. 1899. V.-Beilage. S. 46 und 47.

(cf. oben), Michaelis, Arneill¹⁾, Brewing, Löwinson (l. c.) erwähnen solche Fälle — ich habe nie einen solchen beobachtet.

Ehrlich glaubte, wenn er bei einer afebrilen Affection während längerer Zeit eine ausgeprägte Diazoreaction fand, eine beginnende, latente Tuberculose diagnosticiren zu dürfen. — da Typhus und Actinomyose ebenfalls gelegentlich ohne Fieber verlaufen, da auch Lungencarcinom und andere maligne Tumoren die Reaction oft intensiv geben²⁾, so wird man diesen Schluss nicht für unbedingt zulässig erachten.

Die vorgeschrittenere Lungentuberculose aber kann, wenigstens bei Erwachsenen, mit physikalischen und bacteriologischen Untersuchungsmethoden so sicher diagnosticirt werden, dass eine diagnostische Verwerthung hier ebenfalls, trotz der viel grösseren Häufigkeit der Reaction, nur selten in Betracht kommt. Am ehesten wird uns eine positive Reaction noch einen Fingerzeig in solchen Fällen geben, in denen irgend eine Form der Pneumonie in Verkäsung übergeht — hier wird dauernd vorhandene Diazoreaction eine dahingehende Vermuthung unterstützen. In diesem Sinne äussern sich auch Fränkel und Troje (l. c.), die unter 11 Fällen von acuter tuberculöser Pneumonie, bei denen darauf untersucht wurde, 7 mit positiver, 4 mit negativer Reaction hatten. Zu berücksichtigen ist stets, dass auch Affectionen, die gelegentlich mit Lungentuberculose verwechselt werden könnten, nicht selten Diazoreaction geben, so Influenza nach Senator, Rüttimeyer und Silvestri, und Actinomyose (Rüttimeyer, ich).

Da bei Syphilis in allen Stadien³⁾ die Diazoreaction stets negativ ist (nur Rivier [l. c.] fand unter 123 Fällen einen mit positiver Reaction, wobei wohl die Vermuthung gestattet ist, dass hier eine Complication vorlag), so ist in Zweifelsfällen, wo die Diagnose schwankt, z. B. zwischen Lungentuberculose und Lungensyphilis, eine positive Reaction wohl ein sicheres Zeichen für erstere.

Anders liegen die Verhältnisse für Kinder. Hier wird bei der grösseren Unsicherheit der physikalischen Untersuchung die Diazoreaction häufig erst den Verdacht einer tuberculösen Affection, und damit nicht selten einer tuberculösen Lungenaffection erwecken und bestärken⁴⁾.

Wie vorsichtig man auch hier noch sein muss, zeigt ein Fall von Feer: Ein rhachitischer, kachektischer Knabe mit den Erscheinungen der chronischen Pneumonie und unregelmässigem Fieber bot während 2 1/2 3 Monaten stets Diazoreaction im Urin. Bei seinem Tode, der durch

1) James R. Arneill, Die Ehrlich'sche Diazoreaction. The Americ. Jour. of med. Sciences. März 1900. N. S. 119. p. 296 (ref. Münch. med. Wochenschr. 1900 p. 1215).

2) Lenhartz, Discussion über Ehrlich's Vortrag. Deutsche med. Wochenschr. 1884. S. 430.

3) Goldschmidt, l. c. und E. X. Labat, Contribution à l'étude de la diazoreaction en général et dans la syphilis en particulier. Thèse de Bordeaux. 1899.

4) W. Nissen, Ueb. die Diazoreaction und ihre diagnostische und prognostische Bedeutung am Krankenbett des Kindes. Jahrb. f. Kinderheilk. 38. S. 145. 1894.

croupöse Pneumonie herbeigeführt wurde, fanden sich bloss chronische, nicht tuberculöse bronchopneumonische Processe in den Lungen, auch sonst nirgends eine Spur von Tuberculose.

Ob diagnostische Schlüsse aus der Reaction auch für das Säuglingsalter zulässig sind, ist zweifelhaft. Nach Umikoff d. c.) tritt die Reaction bei allen Säuglingskrankheiten 1 oder 2 Tage vor dem Tode auf.

Der Werth der Reaction für die Prognose der Lungentuberculose, den Ehrlich gleich in seiner ersten Publikation für sie in Anspruch nahm, wird von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren anerkannt. Grassies, Dohrendorff, Germain Sée, Goldschmidt, Rutmeyer, Rivier, Lowe, Flamand¹, von Noorden², Beck, Arneil, Silvestri³, Michaelis, Bloch⁴, Burghart, van Beneden⁵, Damen⁶, u. a. Ein dauerndes Vorhandensein der Diazoaction bedeutet eine ungünstige Prognose - mit der Sicherheit, die überhaupt einzelne klinische Zeichen uns geben können. Wenn in Uebereinstimmung mit dieser Erfahrung Michaelis verlangt, dass alle Phthisiker mit Diazoaction im Falle von der Aufnahme und Behandlung in Lungenheilstätten, wo wir in beschränkter Zeit eine wesentliche Besserung oder gar Heilung erzielen wollen, von vornherein als nicht geeignet zur Aufnahme auszuschliessen sind, so wird kein Verständiger deswegen die anderen Untersuchungsverfahren vernachlässigen und jeder nur aus dem Gesamtbefunde Diagnose und Prognose stellen. Es sind eine ganze Anzahl von Fällen veröffentlicht, in denen auch nach langdauernder Diazoaction weitgehende Besserung eintrat⁷. Noch weniger wird Jemand auf Grund einer negativen Diazoaction eine, den übrigen Symptomen nach schlechte Prognose für gut erklären. Ueberhaupt wird mit Escherich, Schroder und Nagelsbach Niemand zweifeln, dass man ohne diese Reaction in den meisten Fällen eine genügend fundirte Prognose stellen kann, dass in vielen Fällen die Reaction nicht früher auftritt, als die anderen Momente, die die Prognose ungünstig gestalten. Trotzdem wird in einer Minderzahl eine positive Reaction die Prognose entscheidend beeinflussen.

1. Flamand, Ueber den Werth der Ehrlich'schen Diazoaction. Inaug.-Diss. Berlin 1899.

2. von Noorden, Lehrbuch der Stoffwechselfathologie.

3. Silvio Silvestri, Sul valore diagnostico et pronostico della diazo reazione di Ehrlich nelle malattie infantili. La Pediatria, Bd. 9, No. 5, Mai 1901. Referirt Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 55, S. 126.

4. R. Bloch, Beiträge zur diagnostischen Verwerthung der Diazoaction im Urin. Aerztl. Rundschau. 1901.

5. van Beneden, Diazo réaction et tuberculose. Ann. de la soc. médico-chirurgicale de Liege. Nov. 1901.

6. I. Damen, W. von het Neederl. Tydschr. van Geneeskunde. 1900, No. 25.

7. Vgl. auch Ph. F. Becker Bemerkungen zur prognostischen Bedeutung der Diazoaction Tuberculöser. Münchener med. Wochenschr. 1900, S. 1198; dessen P. freilich nur im Zeitraum von 8 Tagen zweimal Diazoaction bot.

Sie wird uns mit Schaper¹⁾ ein höchst beachtenswerthes Warnungszeichen sein, auch wenn sie uns kein ganz sicheres prognostisches Merkmal ist.

Auch, wenigstens negative, therapeutische Konsequenzen hat man aus der Diazoreaction abgeleitet. Brieger erwähnt gelegentlich der Discussion über einen der Vorträge von Michaelis, dass er bei Phthisikern mit positiver Diazoreaction von der Tuberculinimpfung stets Abstand nehme; wie berechtigt diese Vorsicht ist, zeigt die Beobachtung von Feer, dass bei 14 von 17 tuberculösen Kindern, von denen vorher nur 2 die Diazoreaction gaben, nach Injection Koch'scher Lymphe sich Diazoreaction resp. Verstärkung derselben zeigte.

Ueber das Vorkommen der Reaction bei anderen tuberculösen Affectionen berichten die Autoren Folgendes: Unter 5 Fällen von pleuritischen Exsudat fand Georgiewsky (l. c.) die Reaction nur in einem Falle, der letal verlief. Bei der Section fand man alte, käsige Herde in den Lungen und einen frisch zerflossenen hirsekorngrossen Tuberkel. Ich habe (l. c.) unter 169 Fällen von Pleuritis exsudativa die Reaction 22 mal als positiv verzeichnet gefunden; unter diesen waren 6 bacteriologisch nachgewiesene Tuberculosen, im Uebrigen gab noch in 14 Fällen Status oder Anamnese Anhalt für diese Vermuthung. Eine positive Reaction scheint hier ganz entschieden für den tuberculösen Charakter der Affection zu sprechen, eine negative natürlich nicht entschieden dagegen. (Rivier, van Beneden, ich.) Auch Flaman^d verzeichnet eine Anzahl von Fällen mit positiver Reaction, findet aber nicht, dass dieselben besonders schwer verlaufen seien.

Bei Empyem finde ich nur 2 Fälle mit positiver Diazoreaction — diese waren tuberculös. Bei Operationen von Empyemen giebt nach Michaelis (l. c.) das Bestehenbleiben resp. Schwinden der Diazoreaction häufig einen werthvollen frühzeitigen Aufschluss über den Erfolg des chirurgischen Eingriffs. Auch Hellendall²⁾ beschreibt einen Fall, in dem auch nach der Resection in Folge von Eiterretention die Reaction bestehen blieb und erst nach einer zweiten Resection völlig verschwand.

Unter 8 Fällen von tuberculösem Pyopneumothorax fand ich in 7 die Reaction positiv. Doch findet sie sich auch bei nicht tuberculösen Fällen, May und Gebhard³⁾ beschreiben einen solchen.

Für Pericarditis dürfte das gleiche wie für tuberculöse Pleuritis gelten (Rivier l. c.).

Bei Tuberculosis peritonei finden wir die Diazoreaction recht häufig. Lenhartz (l. c.) fand unter 10 Fällen von Peritonitis 3 mal die

1) Schaper, Zur Frage der Verwerthung der Diazoreaction als diagnostisches Hilfsmittel bei der Beurtheilung der Phthisis pulmonum. Gesellsch. d. Charité-Aerzte. 9. März 1899. (Referirt Münchener med. Wochenschr. 1899. S. 395.)

2) H. Hellendall, Die Ehrlich'sche Diazoreaction in ihrer Bedeutung für chirurgische Krankheiten. Beitr. z. klin. Chirurgie. 1902. Bd. 32. S. 275.

3) May und Gebhard, Pneumothorax durch gasbildende Bacterien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 61.

lothfärbung des Schaumes: 2 mal bei Peritonitis tuberculosa und 1 mal bei Perforationsperitonitis bei Typhus. — Flamand findet bei allen Patienten, die an tuberculöser Peritonitis ad exitum kamen, positive Reaction. — Unter 8 Fällen, bei denen Rüttimeyer bei mehrfacher Untersuchung Diazoreaction constatirte, befinden sich 3 mit Tuberculosis, 1 mit Carcinosis, 1 mit Sarcomatosis peritonei. Er findet so die Reaction charakteristisch für maligne Peritonitis.

Bei afebrilen Fällen ist sie nicht selten zur Differentialdiagnose gegen Lebereirrhose, dagegen nicht gegen Carcinomatosis oder Sarcomatosis peritonei zu verwerthen.

Bei tuberculöser Meningitis ist die Diazoreaction in der Mehrzahl der Fälle vorhanden. Silvestri fand sie bei Kindern in 3 von 5 Fällen. Erde führt 13 positive und 9 negative Fälle an. Flamand hatte bei den 4 darauf untersuchten Fällen positive Reaction. Unter 15 Fällen adlicher tuberculöser Meningitis fand Nissen in 10 die Reaction positiv — freilich zeigten alle von diesen, die zur Section kamen, auch ausgebreitete Miliartuberculose mehrerer Organe.

Da bei 6 andersartigen Meningitiden keine D.-R. beobachtet wurde, entscheidet nach Nissen eine positive D.-R. die Differentialdiagnose gegen tuberculöse Meningitis.

Bei Darmtuberculose scheint der Befund sehr zu wechseln. Ewing notirt einen Fall mit positiver Reaction. Krokiewicz findet überhaupt bei Schleimhautaffectionen die Reaction entweder gar nicht oder nur zeitweise. Asada (l. c.) beschreibt einen Fall von Tuberculose des Darmes und des Peritoneums, der zum Tode führte und dauernd negative Reaction gab. Ob hier nicht genug von den fraglichen Stoffen gebildet wird oder ob gleichzeitige Phenolausscheidung das Zustandekommen der Reaction hindert, ist fraglich.

Rivier erwähnt einen Fall von Morbus Addisonii mit Reaction.

Bei Tuberculose des Urogenitalapparates findet sich unsere Reaction entweder gar nicht, oder nur zeitweise (Krokiewicz).

In 13 Fällen von Lupus und 2 Fällen von Drüsentuberculose erhielt Beck jedesmal negative Reaction.

Krokiewicz (l. c.) findet die Diazoreaction bei tuberculösen Erkrankungen der Lymphdrüsen und des Bewegungsapparates entweder gar nicht oder nur zeitweise.

Ewald (citirt bei Asada) beobachtete bei einem Fall von tuberculösem Knochenabscess constant positive Reaction. Jedoch fand er unter 10 Fällen von fieberloser Tuberculose der Knochen und Gelenke nur einmal Diazoreaction.

Pape¹⁾ fand in einer ganzen Anzahl von tuberculösen Knochen-

1) R. Pape, Ueber die diagnostische Verwendbarkeit der Diazoreaction bei chirurgischen Affectionen. I.-D. Freiburg 1892.

und Gelenkleiden, sowie Abscessen, die Reaction. Im Allgemeinen war sie bei schwereren und ausgedehnteren Leiden eher positiv, aber keineswegs constant. Nach chirurgischen Eingriffen verschwand die Reaction in leichten Fällen nach 3—5 Tagen dauernd, während sie in schwereren Fällen auf einige Zeit verschwand, dann aber wiederkehrte. Pape hält bei dauerndem Fehlen der Reaction nach einer Operation den Schluss für berechtigt: 1. dass die tuberculöse Affection nur eine verhältnissmässig geringe Ausdehnung besass und 2. dass es gelang, durch den chirurgischen Eingriff eine Besserung des Leidens herbeizuführen, so dass man also das Verschwinden der Reaction als das Symptom einer wahrscheinlich eintretenden Ausheilung ansehen kann.

Hellendall theilt noch einige speciellere Erfahrungen mit. Bei Tuberculose der Haut und Drüsen, der Hand und des Vorderarms findet er für gewöhnlich keine Reaction. „Bei schwerer Ellenbogengelenkstuberculose kann sie auftreten. Bei Spondylitis tuberculosa ist sie selten; Eiterung scheint hier ihr Auftreten zu begünstigen. Bei schwerer Coxitis und Gonitis tuberculosa ist sie häufig und zwar, wie ich glaube in Abhängigkeit von der Bildung periarticulärer Abscesse und stark destruirender Processe. Vor allen anderen Formen kommt sie vorzugsweise bei schwerer Kniegelenkstuberculose vor. Das multiple Auftreten der Tuberculose begünstigt das Auftreten der Diazoreaction nicht. Die Intensität der Reaction entspricht im Allgemeinen der Schwere des tuberculösen Processes.“

Für chirurgische Tuberculosen muss man wohl den diagnostischen Werth angesichts der Thatsache, dass auch Actinomykose und Tumore die Reaction geben, ziemlich gering anschlagen. Ein dauerndes Auftreten wird auch hier die Diagnose Tuberculose nahelegen — da aber die Reaction vornehmlich in schweren Fällen vorkommt, so werden meist die übrigen Symptome die Diagnose schon gesichert haben. — So sehen auch Pape und Hellendall auf Grund ihrer oben mitgetheilten Erfahrungen ihren Hauptwerth in der Verwendung für die Prognosestellung, speciell nach der Operation.

Bei acuter allgemeiner Miliartuberculose constatirte Ehrlich das Auftreten der Reaction nur in einem Theil der Fälle. Jezel fand sie in 14, ich in 17, Lasker in 5 Fällen, Krokiewicz in 5 Fällen, Barde, Flamand in 4 Fällen jedesmal positiv, Grundmann in nur 2 Fällen stets auffällig stark. Silvestri fand sie bei Kindern ebenfalls constant. Nissen constatirte unter 42 Fällen kindlicher Miliartuberculose, von denen 33 durch die Autopsie verificirt wurden 41 mal die Reaction. Es schien ihm, als ob Erscheinen oder Verstärkung der Reaction immer einige Zeit nach den bekannten Schüben, die offenbar einer massenhaften Neubildung von Tuberkeln entsprechen erfolgten.

Die Diazoreaction hat hier zweifellos nur geringen diagnostischen Werth, da die Affectionen, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen,

wie Typhus, Sepsis, allgemeine Carcinose alle ebenfalls mit Diazo-
reaction eintreten können. Höchstens könnte sie bei Kindern ein schwerer-
wiegendes Argument abgeben, da hier die Milchartuberculose häufiger, ein
Theil der anderen Affectionen seltener ist.¹

Die Prognose ist ja, wenn Milchartuberculose sicher vorliegt, infaust.
Doch mag immerhin die Diazo-*reaction* in zweifelhaften Fällen eine Auf-
forderung sein, die Prognose um so schlechter zu stellen.

Ueber die Herkunft des die Reaction bedingenden Stoffes
herrscht heute noch ebensowenig Klarheit, wie über seine chemische
Natur.

Ihr Auftreten bei Typhus veranlasste die Vermuthung, dass Producte
der Darmaufzuss ihre Ursache seien. Ihr Verschwinden nach Dar-
reichung von Thierkohle, von 3.0 Salol² schien diese Vermuthung zu
bestätigen. Doch bieten die Feststellungen Burghart's über die Be-
hinderung der Reaction durch Phenole (cf. oben) uns eine plausible
Erklärung für dieses Verschwinden als jene Hypothese. Ausserdem
ware es auffällig, dass Ileus, Typhilitis ohne Diazo-*reaction* eintreten.
Schliesslich bot jene Hypothese für das Auftreten der Reaction bei
vielen anderen Affectionen, speciell auch bei vielen tuberculösen, keine
Erklärung.

Sodann hat man Stoffwechselproducte von Bacterien verantwort-
lich gemacht. Nissen, van Beneden u. A., Jez³ hat diese Annahme durch
den Nachweis zu stützen gesucht, dass die betreffenden Harns eine
erhöhte Toxicität zeigen; die Krankheiten, bei denen die Reaction vor-
kommt, Hessen das von vornherein vermuthen. Ein Nachweis der
Identität der toxischen und der die Reaction bedingenden Substanz ist
jedemfalls nirgends geliefert oder versucht. Dass es sich nicht um die
bekannten Toxine oder Promane handelt, ist aus den chemischen Eigen-
schaften leicht zu beweisen. Irgend ein Nachweis dieser Substanzen
in den Krankheitsherden hat auch nicht geliefert werden können. Mit
Eiter, Sputis, Lungenextracten liess sich nie eine positive Reaction er-
zielen. Ebenso ergaben Culturen unter andern von Tuberkelbacterien
und ihre Producte, speciell das Tuberculin, keine Reaction.

Es bleibt demnach nur übrig anzunehmen, dass der Körper auf
bacterielle oder toxische und vielleicht auch autotoxische Reize hin die
angewiesenen Substanzen producirt durch Zerfall irgend eines Körper-

1. Nissen, Diagnostische und prognostische Bedeutung der Diazo-*reaction*.
Arch. f. Kinderheilk. XVIII, 310.

2. Baccarant et Cevidalli, Influence du salol sur la production de la
reaction dans la fièvre typhoïde. *Chimica Med. italiana*, Mars 1901. Referirt
Arch. medicale, 1901, p. 302.

3. A. Jez, Ueber die Diazo-*reaction* und über die prognostische Bedeutung der-
selben bei Typhus abdominalis. Wiener klin. Wochenschr. 1896 No. 20.

materials, am wahrscheinlichsten von Eiweisssubstanzen¹. Diese Auffassung wird speciell für Tuberculose gestützt durch das Auftreten der Diazoreaction nach Injection von Tuberculin² und Tuberculotoxin in Form des neuen Koch'schen Tuberculins T. R. ³. Grössler⁴ ist der Meinung, dass sie durch gesteigerte Auflösung der weissen Blutkörperchen zu Stande komme — doch würden die reagirenden Substanzen erst beim Durchgange der Auflösungsproducte durch die Nieren getödtet. Nach den sonstigen Feststellungen scheint nur ein Zusammenhang der Reaction mit Veränderungen der Zahl, Art u. s. w. der Leucocyten nicht wahrscheinlich.

Basen und Verbindungen der Harnsäuregruppe.

Erwähnt mag sein, dass Anderson⁵, wie bei vielen anderen Krankheiten auch bei Phthise, Leucem und Tyrosin im Harn constatirte — ein Befund, der von anderer Seite bisher nicht bestätigt ist.

Nach Rockwood⁶ kommt Fleischsäure im normalen Harn vor. In einer Anzahl von pathologischen Harnen hat man sie zu finden geglaubt — jedoch sind die angewandten Methoden nicht immer einwandfrei.

Die Menge des Gesamtstickstoffs ist bekanntlich von ausserordentlich vielen Momenten abhängig: vom Körpergewicht, vom Lebensalter, von der Nahrung — abstrahire, fieberfreie Kranke scheiden nur 3 g pro die aus, bei ausserordentlich reichlicher Eiweisszufuhr stieg die 24 stündige Stickstoffmenge auf 50 g. Ähnlich bedeutende Mengen können im Fieber abgeschieden werden.

Bei hebernden Tuberculosen mit verringerter Nahrungsaufnahme ist meist die Stickstoffausscheidung geringer als beim Gesunden, aber bedeutend grösser als dem Stickstoff der Nahrung entspricht. Friedrichsen⁷ fand in 2 Fällen 5.9 resp. 6.1.

1. Ehrlich, Ueber die Sulfodiazobenzolreaction. Deutsche med. Wochenschr., 1884, S. 419.

2. Feer, Auftreten der Diazoreaction im Harn. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, XXIII, 1892.

3. Burghart, Ueber Beeinflussung der Ehrlich'schen Diazoreaction durch Substanzen von starker Affinität zu dem Ehrlich'schen Reagens. Berliner klinische Wochenschr., 1901, No. 11.

4. Th. Grössler, Zur Frage über das Wesen der Diazoreaction. Wratsch 1898, No. 9, St. Petersburger med. Wochenschr., 1898, Beilage S. 33.

5. Anderson, British med. Journal, 4, IX, 1880, s. Wiener med. Wochenschr., 1880, 51, S. 1404.

6. C. W. Rockwood, Ueber das Vorkommen der Fleischsäure im Harn. Arch. f. Anatomie u. Physiol., 1895, Physiol. Abth. S. 1.

7. Fr. Friedrichsen, Ueber die Mischung der N-Substanzen im Harn bei Krankheiten in C. von Noorden's Beiträgen zur Pathologie des Stoffwechsels, II, 2.

Auch Protoplasmagifte bewirken eine Steigerung der Ausscheidung: im gleichen Sinne wirkt Erschwerung der Sauerstoffaufnahme. Dass complicirende Krankheiten wie Nephritis, Diabetes etc. Einfluss auf die Stickstoffausscheidung haben, ist klar. In Bezug auf alle diese Momente muss auf die Lehrbücher der Stoffwechselpathologie verwiesen werden.

Auf Grund eingehender Stoffwechseluntersuchungen bei verschiedenen Formen der Tuberculose kommen *Mircoli* und *Soleri*¹⁾ zu folgenden Schlüssen: „Die reinen Tuberculosen zeigen in der ersten progressiven Phase der Krankheit bei geringer Tendenz zur Production von antitoxischen Erscheinungen und von bindegewebigen Sklerosen die tiefsten Mittelzahlen von Harnstickstoff: bei den Formen mit Tendenz zur Abgrenzung sind die Mittelzahlen höher: bei der sogenannten Pyotuberculose Complication mit Staphylokokken und Streptokokken nähert sich der Stickstoffwerth den normalen Mittelzahlen. Tiefer Harnstickstoffprocentatz bedeutet daher das Bestehen einer reinen latenten Tuberculose.

Die Harnstoffausscheidung ist auch bei Tuberculose von den bekannten Faktoren abhängig. *Salkowski* und *Leche* finden sie meist reducirt, die Mengen variiren von 24,0–46,3 g pro die²⁾. Auch andere Beobachter wie *Stokvisch*³⁾, *Foulerton* und *Hillier*³⁾ hatten bei tuberculösen Affectionen keine charakteristischen Befunde. Nach *Oppenheim*⁴⁾ ist sie dauernd recht niedrig zwischen 14,24 und 30,74, jedoch übertrifft sie selbst an den Tagen der geringsten Absonderung noch die nach der Stickstoffaufnahme zu berechnende, wobei der im Koth ausgeführte N noch ausser Acht gelassen ist. Das gleiche ergibt sich aus *Herfeldt's*⁵⁾ Analysen.

Den Antheil des Harnstoffs am Gesamtstickstoff des Harns fand *Friedrichsen*⁶⁾ in seinen beiden Fällen zu 81,9 resp. 87,6 pCt. Bei den Nachkommen tuberculöser findet *Charrier*⁶⁾ diesen Antheil nur 70–74 pCt. gegenüber 80–90 pCt. bei Gesunden – er sieht darin ein Zeichen ihrer ungenügenden Fähigkeit, Eiweissstoffe zu assimiliren.

1) *Mircoli* und *Soleri*, Ueber den Stoffwechsel bei Tuberculose. *Berliner klin. Wochenschr.* 1902, No. 35. Ss. 808 und 828.

2) Vergl. auch *Peiper*, Die Lebensernährung bei Lungenschwindsucht. *Dtsch. Arch. f. klin. Medicin.* Bd. 37. S. 377.

3) *Foulerton* und *Hillier*, The condition of urine in tuberculous infection. *British med. ass.* 2. Aug. 1901. Ref. *Lancet* 24 August 1901.

4) *H. Oppenheim*, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Harnstoffausscheidung. *Pflüger's Archiv* Bd. XXIII 1880. S. 500.

5) *A. Herfeldt*, Ueber den zeitlichen Ablauf der Harnstoffausscheidung bei Gesunden und kranken Menschen. *Mittheil. aus der medicin. Klinik zu Würtzburg.* 1883. Bd. 1.

6) Citirt bei *Gabriel le Coat de Kervéguen*, Le terrain tuberculeux et sa transformation. Paris 1902. S. 21.

liren. Bei einer acuten Miliartuberculose fand C a r i o¹⁾ übereinstimmende Werthe. „Am niedrigsten zeigt sich die Harnstoffmenge an einem Tage bei constanten Fiebers, während sie an den Tagen mit grösseren Temperaturveränderungen wächst.“

Im einzelnen Fieberanfall des hektischen Fiebers wird nach v. M o r a c z e w s k i (l. c.) der Harnstoff auf der Fieberhöhe am reichlichsten ausgeschieden, jedoch kann nach H e r f e l d t (l. c.) die grössere Harnstoffausscheidung auch die Höhe des Fiebers überdauern. Er findet eine geringere Steigerung auch beim Fieberabfall, die er auf die dann gesteigerte Diurese zurückführt.

Auch die H a r n s ä u r e a b s c h e i d u n g erfolgt nach genau den gleichen Gesetzen wie bei anderen Krankheiten.

Nach B a f t a l o w s k y²⁾ (Bestimmungen nach Haycraft) beträgt sie in der Norm 0,7—1,2, bei ausschliesslicher Milchdiät 0,4—0,5, bei Phthise 0,43—0,69 pro die. B a r t e l s³⁾ findet sie bei Phthise, wie bei allen Krankheiten mit mangelhafter Sauerstoffzufuhr, vermehrt. Weitere Analysen siehe bei C a r i o (l. c.) Eine intercurrente Affection, die Leukocytose hervorruft, dürfte stets zu einer Steigerung der Harnsäureabscheidung, zum mindesten einer solchen der gesamten Alloxurkörper führen.

So tritt nach jeder Tuberculininjection eine Vermehrung der Harnsäure ein, wie sich sehr schön aus den Untersuchungen von K ü h n a u und W e i s s⁴⁾ ergibt.

Dass nephritische Zustände zu einer Verminderung der Harnsäureabscheidung, dagegen zu einer Vermehrung der Alloxurbasen führen — so dass also die gesamte Alloxurkörperausscheidung die gleiche bleibt — ist nach den Untersuchungen von K o l i s c h und D o s t a l⁵⁾ wohl ausgemacht zu betrachten.

v. M o r a c z e w s k i (l. c.) stellte fest, dass im einzelnen Anfall des hektischen Fiebers die Alloxurbasen in der präfebrilen Periode am wenigsten zur Ausscheidung kommen, während ihr Maximum in der Apyrexie liegt.

Das K r e a t i n i n ist nach H o f m a n n⁶⁾ bei der Tuberculose ebenfalls wie bei anderen Ernährungsanomalien vermindert.

1) R. Cario, Ueber den Einfluss des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure. Preisschrift. Göttingen 1888.

2) E. D. Baftalowsky, Die Methoden der Harnsäurebestimmung. Wratzke 1888. No. 14, 15, 16, 18. Ref. Maly's Jahresber. S. 128 ff.

3) Bartels, Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. I. S. 23.

4) W. Kühnau und F. Weiss, Weitere Mittheilungen zur Kenntniss der Harnsäureausscheidung bei Leukocytose und Hypoleukocytose. Zeitschr. f. klin. Medicin. XXXII. S. 484.

5) Kolisch und Dostal, Das Verhalten der Alloxurkörper im pathologischen Harn. Wiener klin. Wochenschr. 1895. No. 23 u. 24.

6) K. B. Hofmann, Ueber Kreatinin im normalen und pathologischen Harn. Virchow's Archiv. 48. S. 358 ff.

Toxicität und Ptomaine.

Die Toxicität des Harns von acut Tuberculosen ist, nach Bouchard bestimmt, etwa $1\frac{1}{2}$ —2 mal so stark wie in der Norm¹. Betreffs der die Giftigkeit bedingenden Substanzen, sowie der wissenschaftlichen Deutung und Kritik dieser ganzen Methode sei auf die Arbeiten von Stadthagen², H. von den Bergh³, Beck⁴, Albu⁵, Posner⁶ und Gottheiner^{7,8} verwiesen.

Hier sei nur kurz noch mitgeteilt, dass allgemein Fieberharn giftiger gefunden wurde als normaler: Lépine und Aubert⁹ fanden sehr Urotoxie, d. h. diejenige Menge, welche nothig ist, um ein Kilo Harn-Kaninchen zu vergiften, 25 im Gegensatz zu dem normalen Harn, indem sie nach ihren Versuchen 60 ausmacht.

Im Einzelnen variiren bei dieser Methode die Resultate ausserordentlich. So fand Bonardi¹⁰ den Harn bei florider Phthise nicht giftiger als in der Norm.

Ueber mehr oder minder rein dargestellte Harngifte, Ptomaine, siehe Folgendes vermerkt:

Mme. Eliacheff¹¹ bediente sich zum Aufsuchen derselben der Dialyse, fand aber bei Tuberculosen weniger wie in der Norm, 130 mg pro Tag statt 193. Jedoch erhielt sie, nachdem bei den Kranken sich im Anschluss an Tuberculininjectionen ein fieberhafter Zustand entwickelt hatte, bedeutend mehr nicht dialysierbaren Rückstand: 234 mg. Derselbe war bedeutend giftiger als der des normalen Harns: von letzterem tödteten 25 g ein Kaninchen von 2,2 kg, von ersterem schon 10 cg.

Bouchard¹² isolirte bei einem Fall von Lungentuberculose, der freilich

1) V. Feltz und P. Ehrmann, Comptes rendus. 102. 1886. p. 880 u. 104. 1887. p. 1877.

2) M. Stadthagen, Ueber das Harngift. Ztschr. f. klin. Medicin. XV. 1889. S. 383.

3) H. von den Bergh, Ueber die Giftwirkung des Harns. Zeitschr. f. klin. Medicin. XXXV. 1898. S. 53.

4) A. Beck, Ueber die Giftwirkung des Harns. Pflüger's Archiv. Bd. 71. 1898. S. 560.

5) Albu, Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Harngift. Virchow's Archiv. 1901. Bd. 166. S. 77.

6) Posner, Berliner klin. Wochenschr. 1900. No. 4.

7) Gottheiner, Harngifte und Uramie. Ztschr. f. klin. Med. XXXIII. S. 515.

8) Derselbe, Die Lehre von den Harngiften in pathologischen Zuständen. Monatsber. über die Gesamtleistungen aus dem Geb. der krankh. des Harn- und Sexualapparates. II. Ss. 649 und 713.

9) Lépine et Aubert, Comptes rend. 101. 1895. p. 90.

10) Bonardi, Referirt in Virchow-Hirsch's Jahresbericht. 1891. I. S. 291.

11) Mme. P. Eliacheff, Contribution à l'étude des matières extractives non dialysables des urines. Mémoires de la société de Biologie. 3. 1891. p. 71. Referirt Centralt. f. Physiol. 5. S. 606.

12) Bouchard, Sur la présence d'acaloules dans les urines au cours de certaines maladies infectieuses. Comptes rendues de la société de biologie. 1882. p. 604.

mit Icterus und Nephritis complicirt war, durch Ausschütteln mit Aether einen Körper, der Alkaloidreactionen gab. Einen ähnlichen Befund bei Phthise führt Villiers¹⁾ an, ohne Genaueres darüber mitzutheilen.

Bouchard²⁾ giebt später noch an, namentlich bei der ulcerösen Form mit hohem Fieber, dem Tuberculin ähnliche Gifte gefunden zu haben.

Albu^{3) 4)} untersuchte Harn theils nach dem Stas-Otto'schen, theils nach dem Griffiths'schen Verfahren und wies damit bei Phthisen mit hektischem Fieber Ptomaine nach — in diesen Körpern das specifische Intoxicationsproduct zu sehen, lehnt er freilich ab, so lange, bis es gelinge, durch den Thierversuch die gleiche Vergiftung artificiell mit dieser Substanz zu erzeugen.

Jedoch haben Ewald und Jacobson⁵⁾, nach dem Brieger'schen Verfahren arbeitend, in einem Falle von Bauchfelltuberculose keine Ptomaine nachweisen können. Mit Hülfe der Benzoylirung erhielten Kerry und Kobler⁶⁾ u. A. auch bei Tuberculose alkaloidartige Substanzen.

Bei welcher Art von Pleuritiden Griffiths⁷⁾ sein Pleuricin von der Formel $C_5H_5O_2$ gefunden hat, ist aus den Berichten nicht ersichtlich.

Charrin und Le Noir⁸⁾ stellten alkoholische Extracte aus dem Harn von Phthisikern dar. Das Gift in ihnen producirt auffallende Dilatation der arteriellen Gefäße des Ohres, sodass die Arterien klopfen und das Kaninchenohr hochroth aussah. Bouchard nannte dieses Prinzip Ectasin.

Maragliano⁹⁾ stellte den alkoholischen Niederschlag des eingedampften Harnes dar und injicirte ihn Kaninchen: 0,1 g des Niederschlages hatten den Tod in 20—30 Tagen zur Folge. Das Präcipitat des Harnes Gesunder hatte keine schädliche Wirkung. Gleichzeitige Injection antitoxischen Serums vermochte diese Giftwirkung des Harnes Tuberculöser zu neutralisiren.

Sehr interessant sind die Befunde bei Morbus Addisonii, bei dem es sich ja meist um eine tuberculöse Affection handelt. Hier habe

1) Villiers, Sur les urines pathologiques. Compt. rend. 100. 1885. p. 1246.

2) Bouchard, Comptes rendues de la société de biologie. 1891. p. 696.

3) A. Albu, Ueber die Darstellung von Toxinen aus dem Harn. Berlin klin. Wochenschr. 1894. No. 1. S. 8.

4) A. Albu, Ueber die Ausscheidung toxischer Substanzen aus dem Organismus. Berliner klin. Wochenschr. 1894. No. 48. S. 1081.

5) C. A. Ewald und J. Jacobson, Berl. klin. Wochenschr. 31. 1894. p. 25.

6) R. Kerry und G. Kobler, Wiener klin. Wochenschr. 1891. S. 525.

7) A. B. Griffiths, Ueber ein aus dem Harn von Pleuritiskranken ausgezogenes Ptomain. Chemical News. Bd. 70. S. 199. Ref. Chem. Centralblatt. 1894, II. S. 1000.

8) Charrin und Le Noir, Comptes rendues de la société de biologie. 1893. S. 667.

9) R. Maragliano, Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der tuberculösen Toxämie. Zeitschr. f. Tuberculose u. Heilstättenwesen. Bd. I. S. 287.

Ewald und Jacobsohn¹⁾ eine Base im Harn gefunden, die einzige, deren Menge zu einer Analyse reichte. Diese führte zu der greifbaren Formel $C_5H_7NO_6$. leider wurde die Frage nach der Giftigkeit dieser Substanz nicht entschieden. Auffallend ist dann auch, dass Colasanti und Bellati²⁾ bei 9 Fällen dieser Erkrankung nur einmal eine Erhöhung des urotoxischen Coefficienten constatirten. Der Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen war die Anschauung, dass in den normalen Nebennieren sich das Neurin, als Product des Organismus, finde, und die Folgerung, dass bei Erkrankung der Nebennieren sich das giftige Neurin im Harn finden werde — darüber verlautet aber Nichts.

Eiweisskörper.

Bei Tuberculosen kommen bekanntlich die mannigfaltigsten Nierenerkrankungen vor³⁾. Mit und ohne solche kommt es zur Abscheidung der verschiedenen, auch bei anderen Erkrankungen vorkommenden Eiweisskörper. Wir müssen uns hier, soweit sich nicht ein specielleres Interesse für uns damit verknüpft, auf eine summarische Uebersicht beschränken.

Die Gesamteiwassmenge, meist nach Esbach bestimmt, ist bei den verschiedenen Nierenaffectionen verschieden: Sie beträgt bei der acuten Nephritis meist über 0,5 pCt., im äussersten Falle 5 pCt. und darüber, bei der chronischen parenchymatösen Nephritis ebenfalls häufig über 0,5 pCt., bei der secundären Schrumpfniere meist weniger, bei der primären meist nur 0,1 pCt., ja es kann trotz schwerer Erkrankung gelegentlich ganz schwinden. Bei Stauungsniere und bei Nierenanhydroid ist die Menge sehr verschieden und schwankend.

Erwähnt sei noch die Albuminurie prëtuberculeuse, über die Teissier⁴⁾ und Iscovesco⁵⁾ ausführlicher berichten.

Serumalbumin ist bekanntlich in jedem normalen Harn in Mengen bis zu 0,08 g im Liter vorhanden. Wir finden es weiterhin bei der transitischen Albuminurie Gesunder, bei der febrilen Albuminurie, bei der Stauungsalbuminurie, vor Allem bei Erkrankungen der Niere selbst, bei allen Formen der Niereneientzündung und bei amyloider Entartung. Endlich findet es sich auch reichlich im chylösen Harn. Nur in sehr seltenen Fällen, wenn überhaupt, mag Albuminurie allein im Harn vor-

1) Ewald und Jacobsohn, Ueber ptomainartige Körper im Harn. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 2.

2) Colasanti und Bellati, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. VI. S. 429.

3) Vergl. dazu v. Kahliden, Ueber Nephritis bei Phthisikern. Centralbl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie.

4) A. Heyn, Ueber disseminirte Nephritis bacillaris Tuberculoser ohne Nierentuberkel. Virchow's Archiv. 165. 1901.

5) Teissier, Diabète phosphatique. Thèse. 1877 und andere Arbeiten in l'Association française pour l'avancement des sciences (Nantes).

6) Iscovesco, Cathérine, La fonction urinaire chez les tuberculeux. Paris 1902.

kommen, in der Regel ist es von Globulin begleitet. Unsere gewöhnlichen Eiweissproben: Kochprobe, Heller'sche Probe, die Probe mit Essigsäure und Ferrocyankalium, weisen alle Albumin nach.

Globulin findet sich im Harn fast stets nur als Begleiter des Albumins vor und zwar bei jeder Art von Albuminurie. Nur einmal unter 40 Fällen fand Hammarsten nur Globulin und kein Serumalbumin. Das im Harn vorkommende Globulin ist stets, wenigstens der Hauptmenge nach, Serum- oder Paraglobulin.

Fibrin kommt im Harn vor bei Hämaturie und Chylurie — kann also bei tuberculösen Erkrankungen der Niere und der Harnwege gefunden werden.

Eine mucinähnliche Substanz, früher Nucleoalbumin genannt, neuerdings von Mörner als eine Verbindung von Albumin mit Chondroitinschwefelsäure, Nucleinsäure und Taurocholsäure festgestellt, ist im normalen Harn regelmässig nachweisbar.¹⁾ Nach Ott²⁾ ist sie bei fieberhaften und fieberlosen Erkrankungen, u. a. auch bei Lungentuberculose, stets, wenn auch wechselnd stark, vermehrt. Auch Haushalter und Guérin³⁾ fanden bei Tuberculose Nucleoalbumin in übernormaler Menge.

Das Pepton und die Albumosen.

Das Pepton im Sinne Kühne's ist ein eigenartiger, als Endproduct der Verdauung erkannter Eiweissabkömmling. Er kommt nach allen früheren Feststellungen weder im normalen noch im pathologischen Harn vor⁴⁾. Nach den experimentellen Untersuchungen von Hofmeister⁵⁾, Neumeister⁶⁾ und Senz⁷⁾ steht fest, dass selbst sehr geringe Mengen in die Blutbahn oder unter die Haut gebrachten echten Peptons durch den Harn ausgeschieden werden — zweifellos wäre also alles in den Geweben entstehende Pepton im Harn nachweisbar.

Nun hat aber Halliburton in einer Meningocele und, was uns besonders interessirt, Matthes⁸⁾ in verkästen Lymphdrüsen echtes Pepton nachgewiesen — da ist es nicht wunderbar, dass man wiederum nach

1) Vergl. hierzu auch: Matsumoto: Ueber die durch Essigsäure ausfällbare Eiweisssubstanz in pathologischen Harnen. Deutsch. Archiv für klin. Medicin. Bd. 75. p. 398. 1903.

2) Adolf Ott, Ueber Nucleoalbumin im menschlichen Harn. Zeitschrift für Heilkunde. 1895. Bd. 16.

3) Haushalter und Guérin, La Presse médicale de Paris. 1898. No. 50.

4) Devoto, Ueber den Nachweis des Peptons und eine neue Art der quantitativen Eiweissbestimmung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV. S. 465.

5) Hofmeister, Zur Lehre vom Pepton. III. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. V. S. 127.

6) Neumeister, Zeitschr. f. Biologie. Neue Folge. VI. S. 282.

7) Karl Senz, Ueber Albumosurie und Peptonurie. Inaug.-Diss. Berlin 1891.

8) Matthes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 40. 1898. S. 452.

echtem Pepton im Harn suchte. Ito¹⁾ hat solches in der Leube'schen Klinik nach Aussalzen der Eiweisskörper in saurer, neutraler und alkalischer Lösung im Filtrat der Ammonsulfatlösung durch die Biuretreaction nachgewiesen. Er fand es unter 8 Fällen von Pneumonie 6mal, bei 2 Fällen von eitriger Pleuritis nicht, unter 5 Fällen von progressiver Phthise einmal.

Das Pepton im Sinne Brücke's ist ein von ihm definiertes Verdauungsproduct, das vom echten oder Kühne'schen Pepton wohl zu unterscheiden ist — von Huppert deswegen als Harnpepton bezeichnet. Es handelt sich hier zweifellos um eine Albumose, sehr selten um Heteroalbumose, meist und grösstentheils um Deuteroalbumose. Man hat diese Zustände, entsprechend einer älteren Terminologie, auch als Heteroalbumosurie oder als Propeptonurie bezeichnet. Die früher verwendeten Methoden — die häufigst angewendeten sind die von Hofmeister, Devoto und Salkowski — sind allesamt nicht einwandfrei. Theils konnten Albumosen erst durch die vorgenommenen Prozeduren gebildet sein, theils das eventuell vorhandene Eiweiss nicht völlig ausgefällt sein, vor allem aber sind Verwechslungen mit Urobilin, das ebenfalls durch Ammonsulfat gefällt wird und ebenfalls die Biuretreaction giebt, nach den Feststellungen von Salkowski²⁾, Hartogh³⁾ und Stokvis⁴⁾ keineswegs ausgeschlossen, erst die Schultess'sche und namentlich die neuere Methode von Bang⁵⁾ vermeidet diesen Fehler. Letztere ist aber, soweit ich sehe, bisher nur von Schroder und Brühl (s. unten) verwendet.

Unbeschadet der Nothwendigkeit, die vorhandenen Befunde mit weiteren, einwandfreieren Methoden nachzuprüfen, kann man dieselben doch, gewissermaassen als Richtschnur für weitere exactere Feststellungen, mit Vorbehalt verwerten.

In diesem Sinne referiren wir über dasjenige, was aus den sehr zahlreichen vorhandenen Arbeiten für uns von Interesse ist. Die ersten Arbeiten hierüber sind fast alle mit der Hofmeister'schen Methode angestellt, in Sonderheit die der v. Jaksch'schen Schule.

Peptonurie kann zustande kommen durch Zertall organisirten Gewebes, wobei es gleichgültig ist, ob das Gewebe ein physiologisches ist, wie der Uterus, oder ein pathologisches, wie z. B. ein Eiterherd. Jedoch nur, wenn grössere Mengen solcher Zerfallsproducte in das Blut übergehen, erscheint Pepton im Harn. Physiologische Peptonurien finden wir bei Schwangeren und im Puerperium, auch nach Aborten.

1) Ito, Ueber das Vorkommen von echtem Pepton im Harn. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 71. 1901. S. 29.

2) Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 17. S. 353.

3) J. de Hartogh jr., Ueber Peptonurie und den Nachweis des Peptons im Harn. Inaug.-Diss. Freiburg 1897.

4) Stokvis, Zeitschr. f. Biologie. 1897. Bd. 16.

5) Ivar Bang, Zum Nachweis der Albumosen im Harn. Skandinavisches Archiv f. Physiologie. 1898. Bd. 8. S. 272.

pathologische Peptonurie kommt vor allem vor bei der Resorption leukocytenreicher Exsudate: pyogene Form. Wir finden sie demgemäss bei eitriger Pleuritis, Pericarditis, Peritonitis und Meningitis, sowie auch bei ausgebreiteter Lungentuberculose sehr regelmässig.

Ausser der pyogenen giebt es noch eine enterogene Form der pathologischen Peptonurie, die bei ulcerösen Processen des Darmes, speciell auch bei Darmtuberculose vorkommt¹⁾ und hier bei positivem Ausfall auch diagnostisch verwerthet werden kann.

Kann man physiologische Peptonurie, die enterogene und die seltenen Fälle andersartig bedingter pathologischer Peptonurie (bei Resorption von Blut, also speciell auch bei den Krankheiten der hämorrhagischen Diathese kommt es zur hämatogenen Peptonurie) ausschliessen, so darf man nach v. Jaksch bei positivem Ausfall der Probe eine der genannten Erkrankungen annehmen. Speciell bei Meningitis spricht nach ihm der positive Ausfall, wenn ulceröse Erkrankungen in anderen Organen, speciell in den Lungen, fehlen, für eitrige, der negative für tuberculöse Meningitis²⁾. — Bei Durchsicht der Literatur finde ich folgende interessante Einzelangaben.

Schon Maixner³⁾ fand bei einzelnen Fällen von Phthise, in denen ausgebildete Cavernen vorhanden waren und Stockung des Sekretes vorlag, Pepton.

v. Jaksch⁴⁾ beobachtete auffallende Intensität der Peptonurie bei Resorption von Exsudaten. Bei Tuberculose fand er nur dann Pepton, wenn eitrige Infiltration Platz gegriffen hatte.

Pacanowsky (l. c.) constatirte bei 11 von 25 Fällen von Lungentuberculose Peptonurie, und zwar trat sie meist dann auf, wenn physikalische Symptome wenig ausgesprochen waren, während bei chronischen Processen, bei umfangreichen Cavernen, bei gleichzeitiger Darmulceration trotz des heftigen Fiebers kein Pepton im Harn nachweisbar war. Die Abwesenheit von Pepton im Harn in weit gediehenen Zerstörungsprocessen der Lunge führt er auf die ungünstigen Resorptionsverhältnisse in Folge der Verdichtungen des Gewebes in der Umgebung der Cavernen und der durchgreifenden pathologischen Veränderungen der Blutgefässe zurück.

1) Maixner, Ueber eine neue Form der Peptonurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8. S. 235, sowie Pacanowski, Ueber die Peptonurie vom klinischen Standpunkte aus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 9. S. 429, sowie auch F. Chvostek und E. Stromayr, Wien. klin. Wochenschr. 1896. No. 47.

2) Die Arbeiten von v. Jaksch's siehe Prager med. Wochenschr. 1880. Bd. 5. S. 292 u. 303. 1881. Bd. 6. S. 61, 74, 86, 133, 143 und 1895. Bd. 20. S. 430. Zeitschr. f. klin. Med. 1883. S. 413 und Zeitschr. f. Heilkunde. 1895. Bd. 16. S. 46.

3) Maixner, Ueber das Vorkommen von Eiweisspeptonen im Harn und die Bedingungen ihres Auftretens. Prager Vierteljahrsschrift. 1879. S. 75.

4) R. v. Jaksch, Prager med. Wochenschr. 1880. No. 30 u. 31. 1881. No. 7, 8. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. Heft 5.

Matxner¹ lieferte Feststellungen über die Mengen des ausgeschiedenen Peptons, die für acute Krankheiten von erheblichem Werthe, für die tuberculösen jedenfalls nichts Besonderes ergeben haben.

Devoto² erzielte mit seiner Methode bei zwei Fällen von Tuberculose und zwei pleurischen Exsudaten positiven Befund.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen bekamen Stoffregen³, der mit der Stadelmann'schen Methode arbeitete, und Schultze⁴, der eine eigene Methode benutzte, sowohl bei tuberculösen wie bei den meisten anderen Krankheiten, bei denen die bisher genannten Autoren Pepton gefunden hatten, durchaus negative Resultate.

Diese widersprechenden Befunde wurden aufgeklärt durch die Untersuchungen, die Hirschfeldt⁵ unter Stadelmann anstellte. Wandtke⁶ er die Hofmeister'sche Methode an, so erhielt auch er in ähnlichen Fällen, wie die anderen Untersucher, speciell auch in einigen Fällen von Phlogose, Euphron etc., positive Resultate. Faltete er dagegen das nach Hofmeister gewonnene Filtrat mit Ammonsulfat oder benutzte die Stadelmann'sche Methode, so konnte er in keinem Falle die Gegenwart von Pepton constatiren. Die abweichenden Befunde seien also entweder auf geringe Mengen von Albumosen oder auf die Gegenwart von gewissen Farbstoffen zurückzuführen.

Zu dem gleichen Resultate kamen Brieger⁷ und Senz⁸, in seinen auf der Gerhardt'schen Klinik angestellten Untersuchungen.

Robitschek⁹) vervollständigte noch die Casuistik, ohne wesentlich Neues zu bringen.

Eine kritische Zusammenfassung der sammtlichen bisherigen Untersuchungen lieferte Stadelmann¹⁰. Durch seine Arbeit wurde die ganze Lehre von der Peptonurie zu einem gewissen Abschluss gebracht — wenn man die Ablehnung aller bisherigen Methoden als solchen betrachtet.

Seit Stadelmann's, Krehl's und Matthes' Arbeiten bedienen sich alle Autoren — ausser der v. Jaksch'schen Schule — der mo-

1 E. Matxner, Ueber den Verlauf der Peptonausscheidung in Krankheiten. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1886. Bd. IX. S. 342.

2 Devoto, Ueber den Nachweis des Peptons und eine neue Art der quantitativen Eiweisbestimmung. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* Bd. 15. S. 465.

3 Stoffregen, Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn, Sputum und Eiter. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

4 Schultze, Over het opsporen van pepton in de urine. Inaug.-Diss. Groningen 1886. Referirt Malv's Jahresberichte für Internaturie. 1886. S. 228.

5 H. Hirschfeldt, Ein Beitrag zur Frage der Peptonurie. Inaug.-Dissert. Dorpat 1892.

6 Oscar Brieger, Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn. Inaug.-Diss. Breslau 1885.

7 Karl Senz, Ueber Albumosurie und Peptonurie. Inaug.-Diss. Berlin 1891.

8 W. Robitschek, Das Pepton und sein Vorkommen im Harn bei verschiedenen Krankheiten. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. XXIV. 1894. S. 556.

9 F. Stadelmann, Untersuchungen über die Peptonurie. Wiesbaden, Bergmann. 1894. (Dort auch die sammtliche übrige Literatur.)

denen Terminologie und benutzen zum Nachweis der Albuminurie, mit mehr Kritik als bisher, die alten und einige neue Methoden, am häufigsten die Alkoholfällung, die schon vor langer Zeit von Gerhard¹⁾ angewendet war.

Albumosen können im normalen Harn nachweisbar sein, wenn ihm Sperma beigemischt ist. Auch wurden sie bei Nephritikern in der ersten Zeit der Milchbehandlung gefunden.

Schon 1884 hatte v. Jaksch²⁾ einen Fall von „Propeptonurie“ veröffentlicht: es handelte sich um einen Patienten mit Lungen- und Darmtuberculose.

Es wurde zu weit führen, die ganze moderne Lehre von der fieberigen Albuminurie, wie sie von Krehl, Matthes, Schultess³⁾ und Anderen auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen und Experimente aufgebaut ist — auch nur im Umriss vorzuführen. Fest steht, dass Albumosen Fieber hervorrufen können, fest steht, dass fieberhafte Erkrankungen sehr leicht mit Albuminurie einhergehen und dass Substanzen, die inquirirt Fieber erzeugen, auch Albumoseabscheidung zu Stande bringen.

Gerade bei Tuberculosen ist nicht selten Albuminurie ohne Fieber constatirt worden; die Menge der Albumosen reichte dann offenbar nicht zu, um überhaupt, oder nur bei diesem Individuum Fieber zu erzeugen.

Nicht selten auch geringe oder rasch vorübergehende Temperaturerhöhung ohne Albuminurie (Krehl, Matthes, l. c.).

Gleiche Befunde erhoben Schroder und Brühl⁴⁾, die übrigens die Beobachtung machten, dass fast stets gleichzeitig mit dem Auftreten der Albuminurie der Urm-Diazoreaction zeigte.

Ott⁵⁾ hat den Nachweis der Albumosen im Harn zur Beantwortung

1) C. Gerhard, Ueber die Eiweissstoffe des Harnes. Archiv f. klin. Medicin. 1868, V. S. 214.

2) K. v. Jaksch, Ueber Propeptonurie. Zeitschr. f. klin. Medicin. VIII, S. 216.

3) Von der Literatur sei nur angeführt: 1. Krehl und M. Matthes, Ueber fieberige Albuminurie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 501. — M. Matthes, Zur Chem. des leukämischen Blutes. Berber. klin. Wochenschr. 1894, S. 551. — 2. Krehl und M. Matthes, Ueber die Wirkung von Albumosen verschiedener Herkunft, sowie einige dieser anstrengender Substanzen. Archiv f. exper. Pathol. Pharmacol. 1895, Bd. 56, S. 437. — Dieselben, Wo entsteht die Temperatursteigerung des fiebernden Organismus. Medicus 1896, Bd. 38, S. 284. — Dieselben, Untersuchungen über den Eiweisszerfall im Fieber und über den Fieber des Hungers auf denselben. Medicus 1897, Bd. 40, S. 436. — Schultess, I. Beziehungen zwischen Albuminurie und Fieber. Archiv f. klin. Medicin. Bd. 58, S. 525 und Bd. 60, S. 55. — Lerck, Beitrag zur Lehre von der Albuminurie. Münch. med. Wochenschr. 1896, S. 22.

4) G. Schroder und Th. Brühl, Ueber die Beziehungen von Körpertemperaturen, Körperwärme und Albuminurie zu einander und zum Fieber im Verlauf der Phlogose. Münch. med. Wochenschr. 1902, No. 33 u. 34.

5) A. Ott, Ist die bei Phlogikern nach leichten Körperanstrengungen auftretende Temperaturerhöhung als Fieber zu betrachten? Münch. med. Wochenschr. 1901, No. 50.

der Frage herangezogen, ob die bei Phthisikern nach leichten Körperanstrengungen auftretende Temperaturerhöhung als Fieber zu betrachten ist. Er fand bei 25 Patienten, deren Harn vorher eiweiss- und albumosefrei war, 9 mal sicher — mit der Schultess'schen Methode — Albumosen. In 10 Fällen war das Resultat zweifelhaft, in 6 negativ. Alle 25 vorher fieberfreien Patienten reagierten auf den Spaziergang mit Temperaturen von 37,9 bis 39,1.

Bei einer Nachprüfung dieser Resultate fanden Schröder und Brühl (l. c.) nach einem freilich kürzeren Spaziergange bei Phthisikern mit labiler Temperatur keine Albumosen.

Doch erhebt Ott¹⁾ in einer Entgegnung berechnigte Einwendungen gegen die von ihnen benutzte Art des Nachweises. Mit genauer Innehaltung seiner Methode kamen Schröder und Brühl²⁾ in einer zweiten Untersuchungsreihe zu den gleichen Resultaten wie früher — sie haben, wie ihnen Ott³⁾ mit Recht einwendet, jetzt sich zwar genau an seine Methode des Nachweises gehalten, aber einen anderen Reiz einwirken lassen, einen viel weniger ausgedehnten Spaziergang: dass in Folge eines solchen stärkeren Reizes wirkliches Fieber mitsammt Albumosurie auftreten könne, geben auch die vorgenannten Autoren zu.

Einen eigenartigen und — wenn er sich bestätigt — höchst interessanten Zusammenhang ist Croftan⁴⁾ geneigt, zwischen Albumosurie und Kalkausscheidung zu constatiren. Er beobachtete, dass Deuteroalbumose sehr schwer calciumfrei herzustellen ist und schliesst aus einer Anzahl von Experimenten auf eine grosse Affinität derselben zu Calcium. Nun findet man im Harn Tuberculöser Deuteroalbumose und, wie auch er sich überzeugte, Ca-Vermehrung — auch neigen bekanntlich tuberculöse Läsionen, die ja Deuteroalbumosen enthalten, zur Verkalkung. Tuberculösen Thieren injicirt, macht die Ca-Verbindung keine Fieberreaction, während die entkalkte Verbindung eine deutliche „Tuberculinreaction“ zu Stande bringt. Die Bildung der Ca-Verbindung im Körper sei eine Schutzvorrichtung — vielleicht sei die Eingabe von Ca-Salzen bei fiebernden Tuberculösen von therapeutischem Werthe.

Die früher erwähnte enterogene Peptonurie tauchte jetzt in der neuen Form der enterogenen Albumosurie wieder auf⁵⁾.

Nach subcutaner Injection von Tuberculin ist mehrfach Peptonurie

1) Ott, Ueber die Beziehungen von Körperbewegungen, Körperwärme und Albumosurie zu einander und zum Fieber im Verlauf der Phthise. Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 38.

2) Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 45.

3) Ott, Die Tuberculoseliteratur des Jahres 1902. Deutsche Aerztezeitung. 1903. No. 9 und 10.

4) A. C. Croftan, The Urinary Calcium Excretion in Tuberculosis. Journal of Tuberculosis. Jan. 1903. (Ref. Biochemisches Centralbl. 1903. S. 354.)

5) Vergl. v. Aldor, Ueber den Nachweis der Albumosen im Harn und über die enterogene Albumosurie. Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 764.

constatirt Kahler¹, Dévoto [l. c.], jedoch keineswegs regelmässig. Kahler fand nur nach 33 von 300 Injectionen Pepton. Er berichtet des Eingehenderen: „Mit dem Beginn des Fiebers, häufiger nachdem das Fieber bereits einige Stunden angehalten, seine Aene bereits erreicht oder überschritten hatte, stellt sich Peptonurie ein und hält gewöhnlich auch so lange an als das Fieber.“ Bestimmte Beziehungen zur Ausdehnung des tuberculösen Processes, zur Höhe des Fiebers oder zur Grösse der angewandten Dosis liess sich nicht erkennen. Namentlich nach den ersten Injectionen war diese Peptonurie ziemlich häufig.

Matthes² findet Albumosurie bei Phthisikern schon nach Injection von 0,0002–0,0005 Tuberculin. Er führt diesen Befund auf eine Resorption von Pepton resp. Albumosen aus verkästen Lymphdrüsen in denen er diese Substanzen nachwies, zurück.

Subcutane Injectionen von Substanzen, welche die Blutkörperchen zerstören, sowie Injection wässriger Hamoglobulinlösung, von Antifebrin und Guajacol, Kohlenoxydvergiftung bewirken ebenfalls Peptonurie.

Histon haben Krehl und Matthes bei Tuberculose nicht gefunden.

Ueber giftige Eiweisskörper, die wohl der Gruppe der Protalbumosen angehören und die grossentheils einen Einfluss auf die Blutgerinnung haben meist beschleunigen sie, seltener hemmen sie dieselbe berichtet Lenobel³. Er fand sie bei Krankheiten der hamorrhagischen Diathese und bei fieberhaften Infectiouskrankheiten – tuberculöse Affectionen hat er nicht daraufhin untersucht.

Von allen, jetzt zum Theil ja ziemlich gut charakterisirten **Farbstoffen** des Harns, ist das Garrod'sche Urochrom das in grösster Menge vorhandene. Klemperer⁴ hat den Versuch gemacht, auf colorimetrischem Wege seine Quantität zu bestimmen und daraus Schlüsse für die speciellere Diagnose und Prognose von Krankheiten zu ziehen – er will die von der Niere in einer Zeiteinheit ausgeschiedene Farbstoffmenge als Massstab der Nierentätigkeit verwerthen.

Urobilin kommt in geringer Menge im normalen Harn vor. Auf die strittige Frage, ob das normale Urobilin mit dem pathologischen identisch sei, können wir hier nicht eingehen⁵. Dadurch, dass Urobilin

1 Kahler, Peptonurie nach Injection des Koch'schen Mittels. Wiener klin. Wochenschr. 1891, No. 3.

2 M. Matthes, Ueber das Zustandekommen der fieberhaften Allgemeinreaction nach Injectionen von Tuberculin beim tuberculösen Organismus. Centralbl. f. inn. Med. 1895, S. 385.

3 A. Lenobel, Ueber die Ausscheidung pathologischer gerinnungsstimmender oder gerinnungsstörender Eiweisskörper durch den Harn. Wiener klin. Rundsch. 1897, No. 27.

4 Klemperer, Die Messung der Harnfarbstoffe und ihre diagnostische Verwerthbarkeit. Berliner klin. Wochenschr. 1903, No. 14.

5 Vergl. hierzu A. Forles, Ueber das Auftreten und den Nachweis von Urobilin im normalen und pathologischen Harn. Prager med. Wochenschrift. 1895, No. 51.

Stehen an der Luft erst das physiologische Urobilin aus dem Urobilinogen gebildet wird, dunkelt auch normaler Harn häufig nach. Ueber die Abscheidung des Urobilins bei Tuberculosen schreibt Grimm¹: „Phthisis und Pleuritiden erzeugten einen Urobilidgehalt in allen Abstufungen, meist aber war er niedrig. Leitende Gesichtspunkte konnten den Resultaten dieser Untersuchungen nicht abgewonnen werden. Sehr hohe Gehalte schienen in der Regel auf Complicationen zurückzuführen zu sein.“ Bei einer Milchartuberculose fand er dauernd einen geringen Urobilidgehalt. Muller und Gerhardt fanden bei Phthise einen niedrigen Extractionsefficienten, also wenig Urobilin. Auch Hoppe-Seyler² findet nur bei Blutungen in innere Organe eine Steigerung der Urobilinabscheidung, bei uncomplicirten tuberculösen Affectionen keine Vernehrung. Diese Beobachtungen widersprechen den früheren von Disqué³, der u. A. bei Phthisikern, die eine geringe Menge von sehr concentrirtem Harn ausschieden, sehr reichlich Urobilin fand. Die von Bogomoloff⁴ behauptete Abhängigkeit vom Fieber konnte Disqué nicht bestätigen. Auch Katz⁵ findet im Chloroformauszug des Harnes bei zwei Fällen von fieberhafter Lungentuberculose reichlich Urobilin und zieht zur Erklärung dieses Befundes die Beobachtungen von Cavallero heran, der regelmässig nach Injection von Tuberculin während der Zeit der fieberigen Reaction Urobilinabscheidung fand.

Das Urorosein ist wohl Jedem, der öfters die Jaffé'sche Indicanprobe macht, schon aufgestossen. Es färbt sich bei seiner Anwesenheit der Harn auf Zusatz von Salzsäure oder Schwefelsäure deutlich roth. Zum sicheren Nachweis ist freilich noch die spektroskopische Untersuchung und der Nachweis eines Absorptionsstreifens zwischen D und E nothig. Die Entdecker des Farbstoffes, Nencki und Sieber⁶, fanden ihn bei verschiedenen anderen Affectionen, Rosin⁷ u. A. auch bei Lungentuberculose.

Nach den Untersuchungen von Garrod kommt Hamatoporphyrin regelmässig in geringer Menge im normalen Harn vor. Reichlicher findet es sich bei den verschiedensten mit und ohne Fieber verlaufenden Krank-

1) F. Grimm, Ueber Urobilin im Harn. Virch. Arch. Bd. 132. 1893. S. 246.

2) G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Virchow's Archiv. 124. 1891. S. 30.

3) L. Disqué, Ueber Urobilin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. II. S. 259.

4) Th. Bogomoloff, Zur Harnfarbstofflehre. Centralbl. f. d. med. Wissensch. Bd. VIII. S. 210.

5) A. Katz, Die klinische Bedeutung der Urobilinurie. Wien. klin. Wochschr. 1891. S. 1327.

6) M. Nencki und N. Sieber, Ueber das Urorosein, einen neuen Harnfarbstoff. Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. 26. S. 333.

7) H. Rosin, Bildung und Darstellung von Indigroth aus dem Harn. Centralbl. f. klin. Med. 1889. S. 505. Ein Beitrag zur Lehre von den Harnfarbstoffen (Ueber das sogenannte Urorosein, Harnsa.). Deutsche med. Wochenschr. 3. 1893. S. 51 und Virchow's Archiv. Bd. 73. S. 556.

heiten, speciell ist es bei Phthise und verschiedenen anderen tuberculösen Erkrankungen fast regelmässig reichlich zu finden¹. Neusser² fand es in einem Falle von fibrinöser Pleuritis und in einem von schwerer Phthise mit chronischer parenchymatöser Nephritis. Nakarat³ konnte Hamatoporphyrin nur bei 2 unter 32 Phthisikern nachweisen und bei diesen nur unmittelbar nach ziemlich starken Darmblutungen, während spätere Untersuchungen stets negativ ausfielen. Keyser⁴ findet es im Harn Gesunder fast regelmässig, bei fieberhaften Krankheiten stets, so lange Temperaturerhöhung vorhanden ist, und zwar stets in viel grosserer Menge als in der Norm. Unter 18 Fällen von Lungentuberculose fand er es nur zweimal nicht. bei Tuberculose des Urogenitalapparates fehlte es, wie überhaupt bei Nierenkrankheiten.

Bezüglich der Abscheidung von **Fermenten** im Harn⁵ sind ergen welche charakteristischen Besonderheiten der Tuberculose nicht constat worden. Leo⁶ fand eine Abnahme des Pepsins bei verschiedenen gastrischen Störungen, ebenso neuerdings Friedberger⁷ bei jeder Verminderung der Saftsekretion deutliche Pepsinverarmung. Stadelmann⁸ fand den Pepsingehalt selbst bei einigen Magenkrankungen schwersten Grades erhöht. Auch bei einer hoch fieberhaften Phthisis pulmonum progressa mit häufigen Hamoptysen fand er ihn durchschnittlich erhöht und insofern ein Abweichen von der normalen Curve, als namentlich in Unterschied zwischen den Urinen vom Vormittag und Nachmittag nicht zu beobachten war.

1. Archibald E. Garrod, The Journal of Pathology and Bacteriology, Vol. I, No. 2, Oct. 1892.

2) Neusser, Beitrag zur Lehre von den Harnfarbstoffen. Berichte der Wiener Akademie der Wissenschaften, 1881. Abth. III. Bd. 84. S. 536.

3) Nakarat, Ueber Hamatoporphyrinurie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1897. Bd. 58.

4) J. Keyser, Ueber Hamatoporphyrin im Harn. I.-D. Freiburg 1897.

5) J. Bendersky, Ueber die Ausscheidung der Verdauungsfermente aus dem Organismus bei gesunden und kranken Menschen. Virch. Arch. 121. 1890. S. 35.

6) Leo, Ueber den Fermentgehalt des Urins unter pathologischen Verhältnissen. VII. Congr. f. intern. Medicin. 1888.

7) E. Friedberger, Ueber das Verhalten des Urins bei Erkrankungen des Magens. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1900. Bd. 65. S. 566 (dort auch übrige Literatur).

8) F. Stadelmann, Untersuchungen über den Pepsingehalt des normalen und pathologischen Harns. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXV. S. 208.

XII. CAPITEL.

Der Stoffwechsel.

Von

R. May.

Man bezeichnet nicht mit Unrecht die Tuberculose als eine proteusartige Erkrankung. Manchem ist das Leiden gewissermassen auf die Stirne geschrieben, bei Anderen ist man überrascht, einen tuberculösen Process zu finden, dort Anämie, Kachexie u. s. w., hier blühendes Aussehen. Man muss sich unwillkürlich fragen, warum die Krankheit den Einen so rasch consumirt, den Andern dagegen nur wenig in seinem Ernährungszustande alterirt. Aufschluss können die Zersetzungs Vorgänge geben, wie sie sich unter dem Einflusse der Infection mit Tuberculose gestalten.

Fassen wir zunächst die Bacillen an erster Stelle in's Auge. Ihre Zahl, Virulenz, ihr Sitz im Organismus, ihre Lebensthätigkeit sind von zweifellosem Einflusse. Wissen wir doch sicher, dass sie Stoffe produciren, welche das normale Gewebe zu abnormer Gewebsbildung und Exsudation veranlassen, und dass später dieses neu gebildete Gewebe unter ihrem weiteren Einflusse verkäst und einschmilzt. Die chemischen Stoffe, welche aus dieser Doppelwirkung der Tuberkelbacillen einer- und des zu Grunde gehenden Gewebes andererseits resultiren, entfalten, sobald sie von ihrem localen Herde aus durch Resorption dem ganzen Organismus zugeführt werden, je nach Menge und Art eine mitunter fast unmerkliche, schleichende, häufig aber deutlich erkennbare deletäre Allgemeinwirkung. Blässe der Haut, Nachlass des Appetits, Nachtschweisse, Mattigkeit und leichte Temperatursteigerung sind uns als die gewöhnlichsten Anfangssymptome dieser Giftwirkung bekannt. Im weiteren Verlaufe nehmen diese Symptome an Intensität zu, es stellt sich — wenn der befallene Körper nicht den Sieg über die Krankheitserreger davonträgt — wirkliche Kachexie, Schwindsucht ein, die sich von der Kachexie bei Carcinose nur durch das in der Regel stärkere Hervortreten

der Fiebererscheinungen und der Schwesse unterscheiden. Die chemische Wirkung der Tuberkelbacillen ist also vorzugsweise eine dreifache:

1. eine fiebererregende,
2. eine schwessenregende,
3. eine gewebserstörende (Protoplasmagift).

Die mechanische Wirkung dürfte den Stoffwechsel nur wenig beeinflussen, ausgenommen natürlich die Endstadien einer destruirenden oder miktären Tuberculose der Lunge, Drüsentumoren u. dgl.

Ausser dem Tuberkelbacillus spielen aber bei tuberculösen Processen — namentlich bei solchen der Lunge, auch noch eine ganze Reihe anderer Mikroorganismen eine nicht zu unterschätzende Rolle, deren Einfluss auf das klinische Bild oft ein sehr deutlicher ist und wohl auch auf gewisse Stoffwechselalterationen in hervorragender Weise betheiligt ist. Und wir hatten daher streng genommen bei der Betrachtung des „Tuberculose-Stoffwechsels“ zu unterscheiden zwischen Fällen von reiner Tuberculose und Mischinfection.

Gehen wir nun über zu dem von der Tuberculose befallenen Organismus. Wenn auch feststeht, dass die principellen anatomischen Veränderungen, welche durch erfolgreiche Invasion der Tuberkelbacillen bei den verschiedensten Personen hervorgerufen werden, stets die gleichen sind, so lehrt hinwiederum die tägliche Erfahrung am Krankenbett, dass die Art und Weise, wie der einzelne Kranke durch die lokalen Herde in seinem Allgemeinbefinden beeinflusst wird, eine unendlich verschieden ist. Sehen wir von der Möglichkeit der Wirkung einer verschiedenen Quantität und Qualität des das Allgemeinbefinden alterirenden Giftstoffes zunächst ab, Factoren, mit denen natürlich zu rechnen ist, und nehmen an, es würden verschiedene Individuen die gleiche Menge des gleichen Giftes resorbiren, so ist nicht zu zweifeln, dass dieselben in verschiedener starker Weise auf dasselbe reagiren würden. Es ist das ein individuelles Verhalten, das auch anderen Giften gegenüber feststeht. Die Ursache dieser Erscheinung ist nicht bekannt und wir schliessen nur aus Erfahrung, dass, abgesehen von dem von vornherein differenten Verhalten namentlich Gewöhnung, hierbei eine grosse Bedeutung besitzt. Morphine kann von einem Morphinisten in Dosen ertragen werden, die einer anderen Person tödlich gewesen wären. Auch von den Tuberkelbacillen, bzw. von den in ihren Leibern enthaltenen giftigen Stoffen ist ein analoges Verhalten nach den Versuchen von Straus und Gancabaldi bekannt. Wir durften also erwarten, dass langsame Dosissteigerung des Organismus mit steigenden Giftmengen auch beim Menschen eine geringere Wirkung ausübte als plötzliche Uebersättigung. Auf der menschlichen Tuberculose und acute Miliartuberculose bzw. käsige Pneumonie Neben- oder mitgedrungen angeboren oder allmählich erworbenen, neu oder weniger entwickelten Giftfestigkeit handelt es sich dann, wie wir

1. Straus et Gancabaldi, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. Arch. d. med. exper. 1. série. 1. III. 1891. p. 305.

wie schon gestreift, um die Dosis und Qualität der in Circulation gerathenden giftigen Proteine. Die zur Wirkung gelangende Menge hängt vor allem von der Grösse und Zahl der Herde ab, dann von ihrer Umgebung, je nachdem dieselbe für die Resorption geeignet ist oder einen wirksamen Schutzwall bildet, endlich auch noch von dem Vorhandensein oder Fehlen einer die Abfuhr wenigstens eines Theiles der Giftstoffe nach Aussen ermöglichenden Perforation geschlossene und offene Tuberculosen. Was die Qualität anlangt, so scheint nach den Erfahrungen des Laboratoriums von einer jüngeren Generation ein wirksameres Gift productirt zu werden, als von einer älteren oder abgestorbenen.

Ausser diesen allgemeinen Gesichtspunkten kommen dann noch einige speciellere in Betracht. Vor Allem das Alter des Kranken, jugendliche, noch wachsende Individuen müssen sich in ihrem Stoffwechsel anders verhalten als Erwachsene, diese wieder anders als Greise. Ein und derselbe Tuberculose wird einen anderen Stoffwechsel aufweisen in heberloser und in fieberhafter Periode, er wird sich anders verhalten zu Zeiten, in denen die Krankheit still steht, zur Heilung tendirt oder wirklich heilt als zu Zeiten des fortschreitenden Krankheitsprocesses, wieder anders, je nachdem die Ausbreitung langsam oder rasch vor sich geht.

Auch der Ernährungszustand ist als etwas von vornherein Gegebenes zu berücksichtigen, insbesondere das Fettpolster und der Hb-Gehalt des Blutes.

Ob auch der Sitz der tuberculösen Erkrankung für die Stoffwechselvorgänge von besonderen Einflüsse ist, ob z. B. eine Lungen- und eine Knochen- bzw. Gelenktuberculose sich in dieser Beziehung different verhalten, wäre ebenfalls der Prüfung werth.

Dass eine complicirte Nephritis, ein bei Phthisikern bekanntlich häufiges Vorkommniss, die Anstellung eines Stoffwechselversuches als aussichtslose Arbeit erscheinen lässt, bedarf keiner Begründung.

Aber auch ausserhalb der letztgenannten extremen Complication geht es noch eine Reihe anderer Begleiterscheinungen, welche alle besonderer Erwähnung und Erwägung bedürfen: Die Häufigkeit der Mittheilung der Pleuren in Form seröser, hamorrhagischer oder auch eitriger Exsudate, die Complication durch Pneumothorax, die tuberculöse Peritonitis und Pericarditis, die Hamoptoe, Störungen von Seiten des Magens, Erbrechen, Widerwille gegen die Nahrungsaufnahme, die Darmgeschwüre, Diarrhoen, Circulationsstörungen, durch Herzinsufficienz, schliesslich die amyloide Degeneration sind alles Momente, deren jedes schon für sich allein den Stoffwechsel zu alterren vermag.

Schliesslich ist auch noch des Sputums und der Schwesse eigens zu gedenken.

Mit dem Sputum können nach Renk¹ in 24 Stunden ca. 0.75 g N = 4.7 g Eiweiss dem Körper entzogen werden. Es geht aus dieser Zahl, welche natürlich für viele Fälle zu hoch, für manche auch zu

1 Renk, Zeitschr. f. Biologie, Bd. XI, 1875.

niedrig gegriffen ist, deutlich hervor, dass das Sputum einen N-Verlust für den Organismus bedeutet, der gar nicht gering ist. Ausserdem enthält es auch Fett in annähernd gleicher Menge. Auch nach Lanz¹⁾ ist der Eiweissverlust durch Sputum sehr bedeutend, bis zu 4.13 g pro die. Wohin soll man bei N-Bilanzen diesen Sputum-N setzen? Das Eiweiss des Sputums ist in keiner Weise dem „Stoffwechsel“ unterlegen. Es ist zum grössten Theile noch organisirt, in Zellen enthalten. Als zersetztes Eiweiss kann es also nicht gerechnet werden.

Der Kern aller Stoffwechseluntersuchungen, soweit sie sich auf pathologische Verhältnisse beziehen, liegt nun allerdings in der Frage, ob Einnahmen und Ausgaben sich decken, oder ob ein Missverhältniss zwischen beiden besteht, insbesondere ob der Eiweissbestand des Organismus gleich bleibt oder eine Reduction oder eine Vermehrung erfährt, und in diesem Sinne könnte die N-Abgabe im Sputum als Eiweissverlust eingerechnet werden. Unter Stoffwechsel im engeren Sinne versteht man aber die Grösse des Umsatzes, d. h. der oxydativen Spaltungen, und nicht Verlust unzersetzter Substanz durch Eiterung u. dergl. Aus diesen Gründen erscheint es mir zweckmässig, den N-Verlust durch das Sputum zwar zu bestimmen, aber ohne Anrechnung einfach zu notiren. Es verhält sich dieser Eiweissverlust ähnlich wie die Ausscheidung unzersetzten Eiweisses bei Nephritis, aber auch ähnlich, da es sich bei der Albuminurie um Verlust circulirenden Eiweisses, d. h. eines Materials handelt, welches unter Umständen zersetzt werden kann, im Sputum dagegen um Eiweiss, welches in Zellen eingeschlossen ist, welche sich selbst an den Zersetzungs Vorgängen betheiligen und nur, wenn sie absterben und gelöst werden, ebenfalls Material zur Zersetzung liefern können.

Ganz anders verhält es sich mit dem im Schweiisse enthaltenen N. Derselbe besteht nach den Versuchen Argutinsky's²⁾ zu 68–75 pCt. aus Harnstoff-N, also einem wirklichen Zersetzungsproduct. In einem Versuche Crämer's²⁾ betrug die von einem Gesunden bei hoher Aeusser-temperatur und kräftiger Arbeit durch den Schweisss ausgeschiedene N-Menge 12 pCt. des Gesamtstickstoffes. Bedenkt man nun, dass mancher Pflugscharr wohl ebensoviel oder noch mehr Schweisss pro Tag producirt als jener Arbeiter, so dürfte die Frage gerechtfertigt erscheinen, ob es erlaubt ist, die mit dem Schweiisse vermuthlich ausgeschiedene N-Menge zu ignoriren. Ich glaube, dass die im Schweiisse ausgeschiedene N-Menge auch hier nicht immer belanglos ist. Nun ist aber bekanntlich die Bestimmung dieses mit dem Schweiisse austretenden N eine ausserordentlich complicirte, so dass man im Allgemeinen auf dieselbe verzichten

1) F. Lanz, Ueber den N- bzw. Eiweissgehalt der Sputa bei verschiedenen Lungenerkrankungen und den dadurch bedingten N-Verlust für den Organismus. Deutsches Archiv f. klin. Medic. Bd. 56, H. 5 u. 6.

2) Citirt nach Hanamarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie, S. 529.

muss. Aber es dürfte sich wenigstens empfehlen, „stärkere Schweissabsonderung“ in den Untersuchungsprotokollen zu bemerken. Solche Notizen würden vielleicht im Stande sein, manche N-Zahl im Harn in richtigerem Lichte erscheinen, bezw. beurtheilen zu lassen.

Dass der Stoffwechsel bei Tuberculose, wenigstens in den schweren, letal verlaufenden Fällen in dem Sinne verändert sein muss, dass die Ausgaben von den Einnahmen nicht gedeckt werden, bedarf keines eigentlichen Beweises. Schon der Laie sieht den Verfall, und die Bezeichnungen „Abzehrung“, „Schwindsucht“ drücken das deutlich aus. Sache der Wissenschaft aber ist es, die genaueren Verhältnisse zahlenmässig festzustellen, und insbesondere zu achten

1. auf den Verlauf dieses Verfalles in den verschiedenen Stadien der Krankheit, auf seine Beziehungen zu den pathologisch-anamischen Veränderungen und deren physiologische Wirkung auf den ganzen Organismus;
2. auf die Ursachen desselben, insbesondere inwieweit die Tuberculose als solche, i. e. als Protoplasmagifte producirender Process durch Erzeugung einer Autointoxication, oder durch ihre Consequenzen für die Nahrungsaufnahme (Unterernährung) oder die Temperatur (Fieber) hieran Antheil hat;
3. auf die Art des zersetzten Materiales, Eiweiss — Fett.

Von diesen Gesichtspunkten geleitet, wollen wir das bisher vorliegende Material einer Durchsicht unterziehen.

Ich will aber gleich hier bemerken, dass wir durchaus nicht auf alle Fragen, die wir gewissermassen als Programm aufgestellt haben, Antwort erhalten werden. Noch Vieles ist zu erforschen übrig. Immerhin aber wird man den Eindruck gewinnen, dass Fleiss und zielbewusstes Vorgehen auch auf diesem mühsamen Pfade bereits einige beachtenswerthe Erfolge errungen hat. Sie zu sammeln war der Zweck der vorgehenden Arbeit. Wenn dabei gewisse Mängel und Lücken zum Vorschein kommen, so kann das weiteren Arbeiten auf diesem Gebiete nicht zum Nachtheile, sondern nur zum Vortheile gereichen.

Jede Lebensäusserung ist mit einem Verbrauche von Kraft verknüpft, das Freiwerden dieser selbst an chemische Umsetzungen gebunden. Die Grösse dieser Umsetzungen erkennen wir aus den Resten des seiner Spannkraft hierbei verlustig gegangenen Materiales, deren sich der Organismus durch die Thätigkeit der Nieren und der Lunge, in gewissem Grade auch des Darmes und der Haut, entledigt. Vor allem ist es die Wärmeökonomie, welche fortwährend Kraft verzehrt, dann die Thätigkeit des Herzens, der Lungen und der Drüsen, insbesondere der Nieren.

Ausser dieser, vom Willen unabhängigen Thätigkeit gewisser Zellcomplexe spielt die nächst-grosse Rolle die active Bewegung des Körpers, die Leistung der Skelettmusculatur. Endlich ist noch eines normalen Weise zwar sehr wenig ausmachenden Umstandes zu gedenken, nämlich des Wiedersatzes durch Abnützung und Alter zu Grunde gegangener Zellen. Was nun die absolute Höhe des Kraftverbrauches angeht, so hängt dieselbe vor allem von der Körpergrösse ab, dann aber namentlich von der geleisteten Arbeit. Wir drücken dieselbe bekanntlich in Calorien aus. Schränkt man durch Hunger und möglichste Ruhe das Maass der Zersetzung, i. e. den Kraftverbrauch, möglichst ein, so resultiren pro Kilo und Tag ca. 33 Calorien, für einen Menschen von 60 Kilo also ca. 1980 Cal. Das Material, welches hierbei zersetzt wird, ist Eiweiss und Fett, und zwar im ungefähren Verhältnisse von 25 pCt. E : 75 pCt. Fett. Eiweiss- und Fettzersetzung richtet sich nach dem Verhältnisse, in dem diese beiden Grundsubstanzen im Organismus vorhanden sind. Je fettreicher das Individuum, um so grösser die Fettzersetzung, und umgekehrt. z. B. 20 pCt. E : 80 pCt. F, 30 pCt. E : 70 pCt. F. In Gewichtszahlen ausgedrückt entsprechen obige 1980 Cal. ca. 62 g Eiweiss + 186 g Fett. Es wird also schon in der Ruhe eine sehr beachtenswerthe Menge von Eiweiss und Fett zerstört. Bei der Arbeit wächst die Calorienzahl ganz bedeutend, und zwar hauptsächlich — bei genügendem Vorrathe ausschliesslich — auf Kosten des Fettes bezw. der Kohlehydrate, es wird unter Umständen mehr als das Doppelte derjenigen Fettmenge zersetzt, welche ohne Muskelthätigkeit verbrannt wird. So sehen wir bei einem kräftigen Arbeiter Calorienzahlen von 4000 und mehr. Dieser Verlust wird nun durch die Aufnahme der Spannkraft enthaltenden Nahrung gedeckt. Das Hunger- und Sättigungsgefühl bestehend beim Gesunden den complicirten Vorgang dieses Ersatzes nicht stauenswerther Gebauigkeit, so dass sich das Körpergewicht oft Jahre aus Jahren mit ganz geringen Schwankungen constant erhält.

Es ist bekannt, dass sich die einzelnen Nahrungsstoffe, insbesondere Fett und Kohlehydrate nach ihrem calorischen Werthe vertreten können. Für das Eiweiss erfährt das Gesetz der Isodynamie deshalb eine Ausnahme, weil für gewisse stoffliche Vorgänge, wie den Ersatz zerstörter Organtheile, eben Eiweiss unentbehrlich ist, weil das Thier die Synthese des Eiweisses nicht zu vollziehen vermag¹. Rohner: Eiweiss muss also unter allen Umständen in der Kost enthalten sein.

Ueber die Menge dieses sog. „Erhaltungseiweisses“, oder über das „Eiweissminimum“ ist in den letzten Jahren viel gestritten worden. Rohner¹ dürfte wohl sehr im Rechte sein, wenn er gegen die bisherigen Behauptungen dieses Minimum zu finden, den Satz aufstellte: „Das Suchen nach einem Eiweissminimum wird überhaupt nie von einem Erfolge begleitet sein, weil es eben nicht ein — sondern viele Eiweis-

¹ Rohner: Physiologie der Nahrung und der Ernährung. In v. Leyder's Handb. d. Ernährungstherapie.

minna, mit welchen die Ernährungslehre rechnen muss, giebt. In praxi ist eine derartige specialisirende Ableitung natürlich nicht möglich. Sie ist aber auch überflüssig. Jedenfalls liegt vorläufig kein Beweis vor, dass eine Ueberschreitung des „Eiwessminimums“ nach oben schädliche Folgen habe. In neuester Zeit kommt die alte Voit'sche Mittelzahl von 118 g. Eiweiss wieder zu Ehren, und wie ich glaube mit Recht. Die Erfahrungen der Klinik sprechen entschieden zu Ungunsten einer eiweissarmen Diät, indem sie zeigen, dass mit der Verarmung der Nahrung an Eiweiss auch der Körper daran verarmt und widerstandsfähiger wird gegen die Gefahren der Infection (insb. mit Tuberculose), dass andererseits gerade die Ernährungs-therapie speciell mit der Darreichung nicht bloss grosser Nahrungsmengen im allgemeinen, sondern insbesondere grosser Eiweissmengen die besten Resultate zeitigt. Was Anderes ist es, ob jemand experimenti causa sich einige Tage lang mit kleinen Eiweissmengen und grossen Mengen von Fett und Kohlenhydraten im Stickstoffgleichgewicht erhält, oder ob Armuth über Monate und Jahre dieses Experiment ausdehnt!

Ueber den Stoffwechsel bei Kranken ein summarisches Urtheil abzugeben, ist nicht möglich. Man kann nur so viel sagen, dass, wenn sich besondere Verhältnisse bestehen, welche denselben in einer bestimmten Richtung verändern (Diabetes, Morbus Basedowni, Fieber, Verletzungen u. s. w.), derselbe sich eng an das Verhalten beim Normalen anhat, entweder gar nicht verändert ist, oder doch nur sehr wenig von normalen abweicht. Aber der Tropfen hohlt den Stein! Auch kleinste Abweichungen pro Tag erzielen in einem Jahre einen sichtbaren Effect, wie wir das gerade an der Hand einer chronischen Erkrankung, wie sie die Tuberculose darstellt, verfolgen werden können.

Im Allgemeinen pflegen viele chronische Kranke weniger zu essen als Gesunde. Bleibt die Nahrungsaufnahme unter dem Bedarf zurück, so ist die unausbleibliche Folge Consumption des eigenen Fleisches und Fettes, Abmagerung und Anämie. Der Bedarf ist aber in der That bei den meisten derartigen Kranken bedeutend geringer als beim Gesunden, weil dieselben durch Bettruhe und -Wärme ihre Muskelthätigkeit und die Wärmeabgabe auf ein Minimum reduciren. Je weniger die in der Nahrung enthaltenen Energiemengen genügen, den Bedarf zu decken, um so mehr nähert sich der Stoffwechsel dem des hungernden Organismus. Im Allgemeinen genügt zur Verhütung stärkeren Verfalles nach v. Noorden eine Zufuhr von 30–31 Cal. pro Kilo. Handelt es sich aber darum, den gesunkenen Ernährungszustand zu heben, und insbesondere den Eiweissbestand zu vermehren, so ist die Zufuhr einer weit grosseren Calorienmenge, in der das Eiweiss selbst natürlich nicht zu kurz kommen darf, von Nothen. Eiweissansatz ist bekanntlich oft nur sehr schwer zu erzielen. Beim Normalen erfolgt er leicht nur während des Wachstums oder nach längerem Hungern, bei Kranken in der Recrudescenz, wo sich der Organismus ähnlich dem eines Menschen nach längerem Hunger erhält. Die Eiweissanreicherung nach längerer Abstinenz oder in der

Reconvalescenz ist ja wie beim Wachsenden ebenfalls mit einem Wachsen Zellreorganisation verbunden, sei es nun, dass zu Grunde gegangene Zellen neu ersetzt werden, oder dass nur das Eiweiss, das während des Hungerns oder der Krankheit von den Zellen und Gewebsflüssigkeiten abgegeben wurde, wieder angespeichert wird. Ist aber der Bedarf gedeckt, so gelingt es nur unter ausserordentlich abundanter Ernährung und auch dann nur in einem zur angewandten Zufuhr verschwindend kleinem Grade, eine „Mastung“ auf Eiweiss, d. h. eine Vermehrung des für das betr. Individuum normalen Eiweissbestandes zu erzielen¹⁾. Denn jeder Ueberschuss verfällt ganz oder fast total der Zersetzung. N-Einnahme und N-Ausgabe decken sich daher nahezu völlig, es tritt „Stickstoffgleichgewicht“ ein. Für kurze Zeit gelingt es allerdings, auch „überschüssiges“ Eiweiss vor der Zersetzung zu bewahren, wenn nämlich neben dem Eiweiss grosse Mengen sog. Eiweissparmittel, Kohlehydrate und Fett, gereicht werden. Es erklärt sich dies daraus, dass bei einem Gemische der genannten Grundstoffe die Zersetzung von Eiweiss, Kohlehydraten oder Fett proportional dem Angebote verläuft, d. h. wenn neben relativ wenig Eiweiss in der Kost sehr viel Kohlehydrate oder Fett enthalten sind, so wird zuerst vorzugsweise durch Zersetzung letzterer der Calorienbedarf gedeckt, das Eiweiss wird dagegen weniger angegriffen, es wird gespart²⁾. Diese Ersparung ist aber nur eine kurzdauernde, schon nach wenigen Stunden wird das in den Säften als „Ueberschuss“ vorhandene Eiweiss ebenfalls oxydirt. Es ist sehr wohl denkbar, dass, wie Fr. Müller³⁾ überlegt, diese Zerstörung der Folge eines Reflexvorganges ist, dass überschüssige Eiweissmengen ähnlich wie überschüssige, d. h. eine gewisse Grenze überschreitende Mengen von Zucker aus dem Blute eliminiert werden. Letztere werden dabei jedoch nicht zersetzt, sondern in Depots, zunächst als Glykogen, oder wenn die Glykogenkammern in Leber und Muskeln gefüllt sind, als Fett, als Reservematerial zurückgehalten. Das Gleiche gilt auch vom Fett selbst. Zucker und Fett können wegen der fast unbegrenzten Vergrösserungsfähigkeit der Fettablagerungsdepots in enormen Mengen der Zersetzung entziehen und zum Ansätze kommen; daher gelingt Fettmast, wenn es von gewissen individuellen noch nicht näher bekannten Eigenschaften absehen, im Allgemeinen ziemlich leicht. Das Eiweiss besitzt aber keine in gleicher Weise erweiterungsfähige Depots. Die Muskeln sind die Hauptablageungsstätte desselben, scheinen es nur nach Massnahme ihrer Inanspruchnahme aufnehmen zu können, d. h. es

1) Anmerkung. Vergl. übrigens die Untersuchungen Luthje's. Beiträge zur Kenntnis des Eiweissstoffwechsels. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 44. S. 222, wo von dieser Darstellung abweichende Resultate ergaben. Betrachtete man langanhaltende N-hunger an!

2) Cf. auch Zersetzung im Hunger S. 252

3) Fr. Müller, Allgemeine Pathologie der Ernährung in v. Leyden's Handb. Ernährungstherapie.

wachsender Leistung in höherem Maasse als bei Inaktivität, und auch die übrigen Zellen des Organismus scheinen sich ähnlich zu verhalten. Zur Fettbildung aus Eiweiss kommt es aber nur in extremen Fällen. Um so sehen wir, dass die Zersetzungen vor allem an dem „überschüssigen“ aber deshalb nicht überflüssigen Eiweiss vor sich gehen, während Kohlehydrate und Fett, die N-freien Substanzen, nur nach Maassgabe des Bedarfes zur Deckung der fehlenden Calorien herangezogen werden. Dieses Caloriendeficit ist bei gewöhnlicher gemischter Kost aber ein sehr bedeutendes, da meist nicht über 20 pCt. der nothigen Calorien aus Eiweiss bestritten werden. Beim Hunger richtet sich das Verhältniss von Eiweiss- und Fettzersetzung, wie wir gesehen haben, stets nach dem Verhältnisse, in dem diese beiden Stoffe im Körper vorhanden sind. Ganz das Gleiche gilt auch bei der Nahrungszufuhr. Es ist das leicht einzusehen, denn die Aufnahme von Nahrung hat ja zunächst nur Einfluss auf den Stoffbestand. Je eiweissreicher demnach die Nahrung ist, um so grosser wird der Eiweissbestand, um so mehr Eiweiss wird zersetzt u. s. w. Jede Aenderung in der Qualität und Quantität der Nahrung führt demgemäss zu einer Aenderung der Zersetzungen. Dabei kann man stets eine Wechselwirkung zwischen N-haltiger und N-freier Nahrung verfolgen. (Die Ausscheidung der Zersetzungsprodukte, insbesondere der N-haltigen, hängt der Aufnahme immer etwas nach [1–4 Tage, je nach der Grosse der Aenderung], was indess nicht so von den Ausscheidungsverhältnissen abhängt, sondern damit, dass die Veränderung im Bestande sich nur langsam vollzieht. — Nachwirkung des vorherigen Zustandes. — Insbesondere sind die Kohlehydrate im Stande, den Gang der Eiweisszersetzung zu verändern. Sparmittel, da sie nächst dem Eiweiss am leichtesten verbrennen, während die Oxydation des Fettes schwerer vor sich geht. Aber gerade so, wie eine Zulage von Kohlehydraten (weniger von Fett) die Eiweisszersetzung vermindert, bewirkt ein Ausfall derselben nicht nur sofort eine Mehrzersetzung von schwer verbrennlichem Fett, sondern auch von dem am leichtesten zersetzbaren Eiweiss.)

Ein vollernährter Mensch, dessen Zellen kein weiteres Bedürfniss an Eiweiss haben, giebt also bei gleichbleibender genügender nicht auf Mass abzielender Ernährung weder von seinem Eiweissbestande ab, noch setzt er weiter Eiweiss an. Entspricht auch die Zahl der in Kohlehydraten und Fett der Nahrung enthaltenen Calorien genau zur Deckung des oben genannten Caloriendeficits, so bedrückt es sich nicht bloss im Stickstoff-, sondern im Gesamtstoffwechsel- oder Calorienabgleichgewicht.

So schwer es ist, den Organismus mit Eiweiss über eine gewisse Grenze anzureichern, so leicht ist es, ihn an Eiweiss armer zu machen. Am einfachsten liegt der Fall bei Verminderung des sonst zugeführten Eiweiss auf Null beim Hunger; aber auch bei Darreichung von Eiweiss kann nicht zersetzt werden, als in der Nahrung enthalten ist, wenn nämlich zu wenig Eiweiss gegeben wird, bei einer Eiweissmenge, die unter dem

Erhaltungseiweiss liegt. Wenn also der tägliche Eiweissbedarf nicht gedeckt wird, so wird mehr N im Harn ausgeschieden, herrührend von zersetztem Körpereiwiss, als in der Zufuhr steckt. Ähnlich verhält es sich mit den Kohlehydraten und dem Fette.

Bei plötzlicher Verminderung derselben steigt, wie wir gesehen haben, die Eiweisszersetzung, bei länger dauernder dagegen wird mehr Körperfett aus dem Reservematerial zerstört. In allen diesen Fällen bleibt die Zufuhr in allen oder in einer Richtung hinter dem Bedarf zurück und wir sprechen von Unterernährung.

Wer Stoffwechseluntersuchungen macht, muss mit diesen Gesetzen genau vertraut sein, um das Resultat seiner Versuche richtig beurtheilen zu können und um nicht durch unzweckmässige Versuchsanordnung eine unerwünschte Complicirtheit der Bedingungen zu schaffen.

In der **Pathologie** kennen wir weiterhin einen Eiweisszerfall, der ausserhalb der oben erörterten Gesichtspunkte liegt, den sog. „pathologischen“, oder „toxischen“, oder auch „erhöhten Eiweisszerfall“. Es ist klar, dass derselbe nur dann unzweideutig zum Vorschein kommen kann, wenn im Experimente die Bedingungen so gestaltet sind, dass ein physiologischer Mehrzerfall von Körpereiwiss, wie er schon bei einfacher Unterernährung (s. o.) eintreten kann, sicher vermieden wird. Der Calorienbedarf muss also durch die Kost garantirt sein, und ist ganz besonders auch darauf zu achten, dass in derselben nicht zu wenig Eiweiss enthalten ist. Dann ist auf eine ganz gleichmässige Ernährung zu achten, denn Schwankungen in der Zufuhr sind schon normaler Weise von Schwankungen der Eiweisszersetzung gefolgt, sei es, dass mehr oder weniger Eiweiss zersetzt wird. Endlich ist auch für Gleichmässigkeit der Muskelthätigkeit und der umgebenden Temperatur zu sorgen, denn insbesondere erstere ändert den Calorienbedarf ganz gewaltig, und würde, wenn in der Kost die N-freien Substanzen nicht reichlich bemessen wären, eine, wenn auch geringe, erhöhte Eiweisszersetzung nach sich ziehen. Es empfiehlt sich daher, ganz besonders bei Stoffwechseluntersuchungen an Kranken, denen man meist nicht sehr viel Nahrungsaufnahme zumuthen kann, die Bettruhe. Wird unter Berücksichtigung genannter Cautelen mehr Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen wurde, so ist man berechtigt, eine Erhöhung des Eiweisszerfalles anzunehmen.

Da sich die Eiweisszersetzung bei Neueinführung einer bestimmten Diät erst allmählich auf eine bestimmte Höhe einstellt, so entsteht also eine Uebergangsperiode (Nachwirkungsperiode der vorhergehenden Tage). Diese ist für den Versuch nicht brauchbar, sie dauert, wie schon erwähnt, 3—4 Tage, man bezeichnet sie meist als Vorbereitungsperiode.

Das Charakteristische des toxischen Eiweisszerfalles besteht also in der negativen N-Bilanz unter Bedingungen, bei denen unter normalen Verhältnissen N-Gleichgewicht, oder

unter gewissen Umständen sogar Eiweissansatz eintreten würde — positive N-Bilanz.

Einfache Erhöhung des Eiweisszerfalles infolge ungenügender Ernährung im dem Sinne, dass mehr Eiweiss zersetzt wird als in der aufgenommenen Nahrung enthalten war, kommt natürlich in Krankheiten sehr häufig vor, namentlich in acuten, aber auch in chronischen Inanition. Oft aber geht neben derselben, mitunter, wenn auch weniger häufig, auch ohne letztere, der toxische Eiweisszerfall einher.

Man versteht unter diesem ebenfalls eine Zersetzung von Organ-Eiweiss, die aber nicht wie jene, welche von der Inanition herrührt, in dem jeweiligen Bedarfe an Eiweiss abhängt, sondern ganz unabhängig von letzterem durch eine Giftwirkung bacterieller oder anderer Natur beherrscht wird. Man stellt sich also vor, dass gewisse Gifte im Blute sind, den Eiweissstoffwechsel zu steigern. Die näheren Umstände hierbei sind vorläufig hypothetischer Natur. Das Mikroskop legt nur in einige extreme Fälle, in denen ganze Zellecomplexe degeneriren, den Gedanken nahe, dass derselbe herrührt von dem Zugrundegehen, von der Auflösung zelligen Materials, in anderen Fällen ist nichts von so stark degenerativen Vorgängen zu constatiren. Indess deuten jene durchsichtigeren Verhältnisse doch mit einiger Sicherheit darauf hin, dass auch dort, wo keine schwereren Zellveränderungen nachweisen lassen, im Principe derselbe Process anzunehmen sein dürfte, dass also nur quantitative, nicht aber auch qualitative Verschiedenheiten vorliegen. Im Allgemeinen wird man annehmen dürfen, dass eine Erhöhung der Eiweisszersetzung auch unter diesen Bedingungen nur einer Erhöhung der Menge des circulirenden Eiweisses folgen kann, also die physiologischen Gesetze beibehalten werden. Sonst müsste man sich zu der etwas gezwungenen Vorstellung bequemen, dass unter dem pathologischen Reize die Zellen in ihnen deponirte Eiweiss zersetzen, sich also gewissermaassen selbst nahren. Ganz unmöglich erscheint auch dieser Modus nicht, indess ist die andere Möglichkeit, dass einzelne Zellen, die besonders geschädigt wurden oder besonders hinfällig waren — dieselben können ja im kranken Organismus vertheilt sein und sich hierdurch dem Nachweise entziehen — unter dem Reize des Krankheitsgiftes absterben, sich auflösen und so die Menge des circulirenden Eiweisses vermehren, entschieden mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Schliesslich könnte man sich daran denken, dass vielleicht nur vom circulirenden Eiweisse überhaupt mehr zersetzt wurde als in der Norm, dass also die Regohrnung der Eiweisszersetzung ähnlich alterirt wäre wie die der Temperatur in fieberhaften Krankheiten nach Liebermeister gestört sein soll. Die Eiweisszersetzung wäre also ähnlich wie letztere auf ein höheres Niveau eingestellt.

Gegen letztere Vorstellung sprechen aber chemische Befunde. Man hat, nur um das Wichtigste herauszugreifen, im Harn bei toxischem Eiweisszerfalle erstens sehr häufig Albumosen und ähnliche Eiweisskörper und zweitens, soweit sich die bisherigen Versuche überblicken

lassen, auch eine Vermehrung der Harnsäure. Beides ist mit den Gesetzen des normalen Stoffwechsels unvereinbar. Das Auftreten von Albumosen spricht entschieden dafür, dass Eiweisskörper von abnormer Zusammensetzung (Hydrurung) vorhanden sind, welche die Zellen nicht zu verarbeiten vermögen. Woher sie stammen, ob aus Zellen, ob aus Körpersäften, event. aus dem Blute, ist hypothetisch; aber sie entstehen im Organismus. Die Vermehrung der Harnsäure weist dagegen mit Sicherheit hin auf Einschmelzung zelligen Materials. Wenigstens sind wir nach unseren jetzigen Vorstellungen berechtigt, eine Zunahme der endogenen Purinkörper in diesem Sinne auszulegen, nachdem wir als Hauptquelle derselben das Nuclein der Zellkerne erkannt haben.

Leider ist es nicht gestattet, aus der Menge der endogenen Purinkörper einen bindenden Schluss auf die Grösse des toxischen Eiweisszerfalles zu machen. Denn die im Harn ausgeschiedene Menge deckt sich schon normaler Weise offenbar nicht mit der gebildeten. Weitere Oxydationen und sogar individuelle Verhältnisse können dieselbe beeinflussen. Innerhin aber giebt ihre Menge, namentlich wenn sie mit der an Normaltagen beim selben Individuum verglichen werden kann, wenigstens einigermaassen zu schätzende Anhaltspunkte. Es ist in dieser Beziehung interessant, dass die neuesten Untersuchungen von Jaksch¹⁾ ergeben haben, dass die höchsten Werthe für den Purinkörperstickstoff unter sämtlichen Fällen zwei Tuberculösen ergaben. Bei dem einen (Lungentuberculose mit Fieber) ergab sich für denselben 11,03 pCt., bei der anderen Lungentuberculose, Amyloidniere, 17,39 pCt., normal 4,4 pCt.

Ueber die Grösse des toxischen Eiweisszerfalles existiren bisher keine zahlenmässigen Angaben. Es ist auch sehr schwer, solche zu erhalten, denn es gelingt nicht leicht, den Versuch so zu gestalten, dass nicht nebenher und den toxischen Zerfall in fast erdrückender Weise zudeckend Eiweisszerfall durch Unterernährung einhergeht. Auch die epikritische N-Ausscheidung, die in vielen Fällen, namentlich bei heftigen Processen zu beobachten ist, erschwert die Beurtheilung, insofern sie den Beweis zu liefern scheint, dass nicht alles unter der Kranktoxine zu Grunde gehende Eiweissmaterial sofort in seinen Endproducten im Harn erscheint. Nur so viel scheint festzustehen, dass die einzelnen Krankheitsgifte, wie das wohl a priori schon zu erwarten ist, sich nicht gleichwerthig verhalten.

Gelingt es den bei Unterernährung eintretenden Eiweisszerfall zu unterdrücken, so sinkt die vorher hohe N-Curve des Harns in der Regel stark ab, zu Werthen, die denen beim Gestunden sehr ähnlich sind. Sie wird wohl immer etwas über diesen Werthen bleiben, weil der toxische Zerfall, wie wir gesehen haben, unabhängig von der Ernährung vor sich geht; aber das „wie viel“ fehlen nur indess aus leicht einzusehenden Gründen zahlenmässige Belege.

1) v. Jaksch, Ueber die Vertheilung der N-haltigen Substanzen im Harn des kranken Menschen, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 47, S. 1, 1902.

Auf Grund dieses Verhaltens habe ich¹⁾, seinerzeit anlässlich einer experimentellen Fieberarbeit am Kaninchen den Satz ausgesprochen, dass „die Vermehrung der Eiweisszersetzung in der Hauptsache²⁾ bedingt sei durch vermehrten Bedarf des fiebernden Organismus an Kohlehydraten“ und dass „die Degeneration der Zellen in der vermehrten N-Ausscheidung im Harn jedenfalls nur unwesentlich betheiligt ist“. Man hat aus dieser Aufstellung irrtümlich herausgelesen, ich leugnete den toxischen Eiweisszerfall ganz und bezoge alles auf Unterernährung. Das ist, wie ich an dieser Stelle hervorheben möchte, ein Missverständniss. Ich legte, und diesen Punkt nehme ich auch heute noch ein, auf letztere das Hauptgewicht, während die ersteren an zweiter, i. e. untergeordneter Stelle genannt wissen wollte.

Die stärksten Grade scheinen bei sehr stürmisch verlaufenden acuten überhaften Erkrankungen vorzukommen Pneumonie, Erysipel, geringere in chronischen afebrilen zur Cachexie führenden Krankheiten (Carcinom). Des giebt es auch hier Ausnahmen (z. B. Bothriocephalusanaemie)³⁾.

Obst es auch bei der Tuberculose einen toxischen Eiweisszerfall?

Wenn tuberculose Kranke mit schlechtem Appetite schlecht genährt aussehen, wenn insbesondere unter dem gleichzeitigen Einflusse febriler Temperaturen oft eine ziemlich rapide Gewichtsabnahme zu beobachten ist, so wird man nicht fehlgehen, wenn man der Unterernährung die Hauptschuld an dieser Consumption beimisst. Umgekehrt sieht man bei reichlicher Nahrungszufuhr trotz bestehender Tuberculose häufig einen recht leidlich guten, ja mitunter sogar vorzüglichen Ernährungszustand, der wohl im Stande wäre, über das Bestehen einer Tuberculose hinwegzutäuschen. Allerdings handelt es sich in letzteren Fällen um fieberlose Kranke und zugleich um vorzügliche Esser, und wenn man das Quantum der von ihnen aufgenommenen Nahrung näher betrachtet, so muss man eigentlich gestehen, dass sie im Verhältniss zu demselben relativ schlecht ernährt sind. Bei gleich ernährten Gesunden dürfte man reichlicheren Ansatz erwarten. Dass auch Phthisiker wie Reconvalescenten von anderen Krankheiten an Gewicht zunehmen können, dafür konnte man hunderte von Beispielen namhaft machen. Es fallen aber diese Zeiten des Ansatzes, wobei Woche für Woche das Gewicht um 1 Kilo und mehr steigen kann, erfahrungsgemäss in die Zeiten der Heilung, bezw. des Krankheitsstillstandes. Auf solche folgen sehr häufig wieder Gewichtsabnahme, Veränderung der Esslust, Abgeschlagenheit u. s. w. als Vorboten, bezw. Begleiter objectiver erneuter Verschlechterung. Mitunter erfolgt dieses Sinken des Ernährungszustandes trotz ziemlich reichlicher Nahrungsaufnahme, zum mindesten scheint der Gewichtsverlust in einem besondern Missverhältnisse zur Nahrungsaufnahme zu stehen.

Ursache könnte sein: erstens Verschlechterung der **Resorption** im Darmkanale, zweitens **Erhöhung der Zersetzungs Vorgänge**.

1) R. May, Der Stoffwechsel im Fieber. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXV. 1893.

2) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

3) E. Rosenqorist, Ueber den Eiweissstoffwechsel bei der pernicioösen Anaemie, spec. Berücksichtig. d. Bothriocephalusanaemie. Ztschr. f. kl. Med. B. 49 S. 193.

Die Ausnutzung der Nahrung.

Was den ersten Punkt betrifft, so scheint es, dass in der That in vorgeschrittenen Fällen die Ausnutzung der Speisen eine schlechtere sein kann als in der Norm. Da hierbei unter den drei Cardinalnahrungsstoffen hauptsächlich die Aufnahme des als Calorientrager am höchsten zu bewerthenden Fettes leidet, während Eiweiss und namentlich Kohlehydrate in der Regel ziemlich gut ausgenutzt werden, so erscheinen selbst geringere Grade von verschlechterter Resorption durchaus nicht gleichgültig. Es liegen nur wenige thatsächliche „Versuche“ in dieser Richtung vor, um so wünschenswerther wäre es, wenn gerade auf diesen Punkt in Zukunft auch geachtet wurde.

Bei Biedert¹⁾ finden wir eine Angabe über „Fettstarrhoen“ in einem Falle von Verkäsung der Mesenterialdrüsen. B. erklärt dieselben aus einer mechanischen Ursache, durch Compression, bezw. Stauung der Chylusgefässe.

Einen weiteren ähnlichen Fall theilt Fr. Müller²⁾ mit:

Bei einem 4 jähr. Kinde, bei dem exquisite Fettstühle vorhanden waren, ergab die Section „ausgebreitete Tuberculose der Lungen, tuberculose Peritonitis mit Verklebung der Darmschlingen untereinander und mit der Bauchwand; tuberculose Ulcera im Darm, starke Vergrösserung und Verkäsung sammtlicher mesenterialer, retroperitonealer und mediastinaler Lymphdrüsen. Kein Hinderniss für die Galleentleerung. Pancreas normal“.

Ein weiterer Fall ist ebenfalls von Fr. Müller³⁾ mitgetheilt:

B., Luise, 30 Jahre, Phthisis pulm. utr. progressa. Anfänglich Nachtschweisse und Diarrhoen, welche durch Tannin unterdrückt werden. Temperatur anfänglich subfebril, später normal.

„Zu einer Zeit, als Pat. ohne Medication normalen Stuhlgang zeigte, wurde ein Ausnutzungsversuch mit Milch an ihr angestellt“

Einnahmen.

| | Milch | | | | Weissbrod | | | Bemerkungen |
|--------------|---------|----------------------|-------|-------|-----------|----------------------|------|--|
| | Flüssig | Trocken- substanz | z | Fett | Menge | Trocken- substanz | z | |
| 11. IV. 1886 | 2000 | 213,68 | - | 24,2 | 140,8 | 102,78 | 1,68 | Am 3 Tagen wurden insgesamt ca 32000 Calorien eingenommen = 1067 Cal pro die. |
| 12. IV. 1886 | 2000 | 208,16 | - | 17,44 | 150,4 | 109,59 | 1,80 | |
| 13. IV. 1886 | 1000 | 114,54 | - | 13,73 | 72,7 | 53,07 | 0,87 | |
| Summa | 5000 | 534,38 | 24,78 | 55,37 | 363,9 | 265,44 | 4,35 | |

1) Biedert, Jahrbuch für Kinderheilkunde. S. 172. 1884. (Cit. nach Müller.)

2) Friedr. Müller, Untersuchungen über Icterus. Zeitschr. f. klin. Medicin. XII. S. 45.

3) l. c.

Ausgaben.

| Nr. | Harn | | | Koth | | | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz | Procent. Verlust durch den Koth | | |
|-----|-------|------------------|--------|----------------------|-------|--------|---------------------|-----------------|----------|------------------------------------|-------|------|
| | Menge | spec. Gewicht | N-gr | Trocken- substanz | N | Fett | | | | Trocken- substanz | N | Fett |
| V. | 1160 | 1009,5 | 6,704 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| V. | 720 | 1012,0 | 5,97 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| V. | 640 | 1016,0 | 7,04 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| ma | 2500 | — | 19,714 | 63,53 | 3,078 | 18,169 | 22,792 | 29,13 | + 6,338 | 7,94 | 12,41 | 32,9 |

Unter allmählich steigender intermittirender Temperatur, Nachtschweissen, essenhafter Expectoration und allmählich steigendem Hydrops ging Patientin am Juli 1886 zu Grunde.

Bei der Obduction fand sich ausser grossen Zerstörungen der linken Lunge und eben tuberculösen Processen in der rechten Lunge, dass im Dünndarm die Schleimhaut im Zustande bedeutender amyloider Degeneration sich befand. Und zwar waren es besonders die Zotten, welche sich durch Jod braun färbten. Am untersten Ende des Dünndarmes lagen einzelne tuberculöse Geschwüre von nicht sehr bedeutendem Umfange. Im Coecum waren die Geschwüre von grösserer Ausdehnung, Dickdarm dagegen konnten nur mehr vereinzelte Follicularverschwärungen constatirt werden. Die Mesenterialdrüsen waren sämmtlich bis zu Bohnengrösse gewollen und zeigten eine eigenthümlich glänzende röthlich gefärbte Schnittfläche. Bei der Färbung von Schnitten derselben mit Methylviolett liess sich eine hochgradige amyloide Degeneration, von den Gefässen ausgehend, constatiren. Leber zeigte normales Aussehen, geringen Grad von Amyloid, kein Hinderniss der Galleentleerung. Der Dünndarminhalt intensiv gallig gefärbt, das Pancreas normaler Beschaffenheit.“

Es ergab sich also, wenn wir als Normalzahlen für die procentuale Nahrungsaufnahme Fr. Müller's an Gesunden bei ähnlicher Ernährung gefundene Verlustwerthe: N = 10,6 pCt., Fett = 10,5 pCt. zu Grunde legen, eine geringe Verschlechterung der Eiweissresorption, dagegen eine beträchtliche der Fettresorption, die um so mehr imponirt, wenn wir die geringe Dosis des verabreichten Fettes beachten. Müller macht dieselbe „nur die ausgedehnte amyloide Degeneration der Dünnschleimhaut, sowie die Schwellung und amyloide Degeneration der Mesenterialdrüsen, mit einem Wort die Erkrankung des aufsaugenden Apparates“ verantwortlich.

An einem Falle von chronischer nicht fiebernder Tuberculose (Frau von Labren, Körperg. 38 kg: (diffuse Phthise. im L. O.-L. u. U.-L. Cavernen.), stets durch heftige Leibschmerzen und reichliche diarrhoische Entleerungen (2—6 im Tage) ausgezeichnet war, hat Herr Dr. Paul Zahn

(Assistent der Prof. von Bauer'schen Abtheilung am Krankenhause
meine Veranlassung hin ebenfalls einen diesbezüglichen Versuch g

Dauer 7 Tage. Kothabgrenzung mit Hülfe von Bismuth. subnitr. (m
Nachweis). N-Bestimmung. Kjeldahl-Doppelanalysen.

Einnahmen in 7 Tagen (berechnet):

ca. 410 g Eiweiss mit 65,6 g N (= 9,39 N pro Tag),
" 163 g Fett (= 23,3 g " ").

Ausgaben im Koth:

| V e r l u s t a n | | | | | |
|-------------------|-------------|-------|-------------|-------|-----|
| Trockensubstanz | | N | | Fett | |
| in gr | procentisch | in gr | procentisch | in gr | pro |
| 153,4 | — | 10,8 | 7,02 | 25,5 | |

Auch an diesem Beispiele können wir verfolgen, dass haupt
nur die Fettresorption verschlechtert war und auch diese wider I
gering. Statt der erwarteten Complication mit Darmtuberculose
der Darm (der Tod trat ca. 3 Monate nach Ablauf des Versuch
und zwar sowohl Dünn- als auch Dickdarm nur das Bild ein
sehr bedeutenden chronischen Catarrhs, nicht ein einziges Ulcus
handen, auch das Peritoneum war frei von Knötchen; amyloide
ration fehlte. Pancreas ohne Veränderung.

Wenn somit das Sectionsresultat bis zu einem gewissen Gra
raschend war, so glaubte ich doch diesen Fall mittheilen zu soll
er illustriert, dass auch bei den „unstillbaren“ Diarrhöen — ohne s
anatomische Darmveränderungen — die Resorption geschädigt se
Die durch den Versuch gewonnen Zahlen stellen noch dazu
niedere Werthe dar, denn gerade zur Zeit des Versuches wa
Diarrhöen etc. weniger heftig als sie sonst zu sein pflegten.

Wir verfügen somit leider über keinen Ausnutzungsversuch b
constatirter Darmtuberculose. Vom Abdominaltyphus wissen wir
Untersuchungen von Hösslin's¹⁾, dass nur profuse Durchfä
ähnlich wie im obigen Falle, zu einer wesentlichen Verschlechte
Resorption führen. Die Geschwüre²⁾ an sich haben also kein

1) v. Hösslin, Experimentelle Beiträge zur Frage der Ernährung
Kranker. Virch. Arch. Bd. 89. S. 95, 303. 1882.
2) Chvostek und Stromayr (Wien. klin. Woch. No. 47. 1896) bec
bekanntlich nach Verabreichung von Albumosen an Patienten mit Ulcer
des Darmcanals Albumosurie, während bei intacter Darmwand solche
trat. Sie schlossen daraus, dass in ersteren Fällen die Albumosen dur
schädigte Darmpartie unverändert durchtreten, „resorbirt“ werden.

tenigstens keinen nennenswerthen Einfluss. Solange wir keine Versuche haben, müssen wir uns begnügen, anzunehmen, dass es bei der Tuberculose ähnlich zu sein scheint.

Dass auch durch Fieber die Ausnutzung wenigstens der N-Substanzen — nicht wesentlich verschlechtert wird, geht aus Folgendem und aus den später angeführten Fällen (S. S. 296 ff.) hervor.

Bei von Noorden (Lehrb. S. 208) finden wir eine Notiz über die Ausnutzung der Nahrung bei einer „Kranken mit Lungenschwindsucht“ bei Aufnahme von 11,6 g N und 85 g Fett in Form von Weissbrod, Fleisch, Butter, Schabefleisch. „Die Faeces enthielten in fieberloser Periode 1,0 g N und 6,0 g Fett; als sie dann an 6 Tagen unter dem Einfluss von Tuberculin stark fieberte, waren im Koth 0,98 g N und 6,2 g Fett pro die“ = 8,6 pCt. N-, 7 pCt. Fett-Verlust.

Dass, wie von Noorden meint, das Fieber in diesem Falle an dem Resorptionsverhältnisse so gut wie Nichts änderte, ist nicht zu bezweifeln. Auch die obigen Standartzahlen Fr. Müller's werden noch nicht erreicht, nur im Vergleiche zu den nunmehr folgenden Versuchen liegen die Fettverlustzahlen etwas hoch.

F. Blumenfeld¹⁾ hat in Gemeinschaft mit Sprig unter v. Noorden's Leitung Ausnutzungsversuche an zwei tuberculösen Personen angestellt, deren eigentlicher Zweck die Entscheidung der Frage war, wie viel das Lipann in der Ernährung der Phthisiker bewahre. Dieselben sind folgende:

A. Sprig:

Marie B., 29 J., seit $\frac{3}{4}$ J. lungenkrank. Inf. der r. Spitze, Geschwür im Kehlkopf. Nachtschweisse Körpergew. 6. II. 93 = 55 kilo

A. Butterperiode 3 Vers.-Tage 6. 8. II. 1893.

Einnahmen pro die:

| | | |
|---------------------|------------------------------|---------------------------------|
| ca. 360 g Weissbrod | } mit ca. 256 g Kohlehydrate | 442 g Trockensubstanz |
| 153 g Schabefleisch | | 11,6 g N |
| 86 g Eier | | 108,5 g Fett |
| 100 g Butter | | |
| 800 g Suppe | | = 2360 Cal. = 43 Cal. pro Kilo. |

Verlust an

| Trockensubstanz | | N | | Fett | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| g | pCt.* | g | pCt.* | g | pCt.* |
| 73 | 5,5 | 4,696 | 13,5 | 14,55 | 4,45 |

* der Einnahme

¹⁾ Blumenfeld, Ueber die diätetische Verwerthung der Fette bei Lungen-
Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVIII 5, 6.

B. Lipaninperiode (9. bis 11. Februar).

Einnahmen pro die:

wie bei der Butterperiode, nur dass statt 100 g Butter 100 g Lipanin gereicht wurden, wodurch die tägliche Fettmenge auf ca. 124 g stieg.

Ausgaben im Koth:

| Verlust an | | | | | |
|-----------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| Trockensubstanz | | N | | Fett | |
| in gr | procentisch | in gr | procentisch | in gr | procentisch |
| 61 | 4,4 | 3,84 | 11,2 | 17,83 | 4,8 |

C. Lipaninperiode (20. bis 22. Februar).

Einnahme pro die:

wie bei B, nur mit dem Unterschiede, dass nur 80 g Lipanin aufgenommen wurde, wodurch der Fettgehalt der Nahrung gleich dem der Butterperiode A gemacht wurde.

Ausgaben im Koth:

| Verlust an | | | | | |
|-----------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| Trockensubstanz | | N | | Fett | |
| in gr | procentisch | in gr | procentisch | in gr | procentisch |
| 104 | 8,4 | 4,96 | 14 | 35,79 | 11,2 |

D. Butterperiode (23. bis 24. Februar, nur 2 Tage!).

Einnahmen pro die:

wie bei A, mit dem Unterschiede, dass 120 g Butter gegeben wurden, wodurch die Fettmenge auf die der ersten Lipaninperiode (B) anstieg.

Ausgaben im Koth:

| Verlust an | | | | | |
|-----------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| Trockensubstanz | | N | | Fett | |
| in gr | procentisch | in gr | procentisch | in gr | procentisch |
| 23 | 2,7 | 1,3 | 5,6 | 3,7 | 1,47 |

Vergleicht man das Ergebniss der vier Reihen, das im Ganzen betrachtet ein sehr günstiges, namentlich bezüglich der Butter- als auch der Lipaninausnutzung darstellt, so fällt doch eine nicht verkennbare Differenz der einzelnen Versuchsperioden ohne weiteres auf. Der Trockensubstanzverlust schwankt zwischen 2,7—8,4 pCt., jener des N zwischen 5,6—14 pCt. und der des Fettes zwischen 1,47—11,2 pCt. Man sieht also, dass beim selben Individuum zeitliche Schwankungen in einer grossen Breite vorkommen. Dass im vorliegenden Falle nicht etwa die Zeiten schlechterer Ausnutzung durch die Menses. von denen ein solcher Einfluss ausgehen können soll, beeinflusst waren, ergibt sich daraus, dass jene nicht in die Zeit der geringsten Ausnutzung fielen, sondern anfänglich zur Zeit des Versuches A eintraten. Bei Tuberculösen muss man an diese Möglichkeit ganz besonders denken, da bekanntlich der Eintritt der Menses bei ihnen zuweilen von Temperaturerhebung begleitet ist, wenngleich, wie wir oben gesehen haben und wie sich auch bei anderen febrilen Zuständen ableiten lässt, Fieber an sich die Resorption nicht nennenswerth zu alteriren scheint.

Das Eiweiss wurde in den Versuchen Spirig's leidlich gut ausgenutzt, indess doch nicht so gut wie in denen Blumenfeld's, wie das die folgende Tabelle ohne weiteres ergibt.

Genaueres über die Einnahmen etc. bei den Versuchen Blumenfeld's siehe später S. 272.

| Beobachter | Periode | | Einnahme | | Verlust durch Koth | | Verlust in Procenten der Einnahme | | Bemerkungen |
|-----------------|---------|--------------------|----------|---------|--------------------|---------|-----------------------------------|------|--|
| | | | N-gr | Fett-gr | N-gr | Fett-gr | N | Fett | |
| I. Spirig. | A | Butter | 34,72 | 327 | 4,7 | 14,55 | 13,5 | 4,54 | W. 29 J. alt. Infiltr. d. R. Spitze. Körp.- Gew. 55 kg |
| " | B | Liparin | 34,09 | 372 | 3,84 | 17,83 | 11,2 | 4,8 | |
| " | C | Liparin | 34,95 | 319 | 4,96 | 35,79 | 14,0 | 11,2 | |
| " | D | Butter | 23,17 | 254 | 1,30 | 3,70 | 5,6 | 1,47 | |
| II. Blumenfeld. | A | Butter | 40,08 | 253 | 2,79 | 14,71 | 6,97 | 5,82 | W. 17 J. R. Spitze. Ca- verne, L. In- filtr., Körper- Gew. 37,5 kg |
| " | B | Liparin | 37,66 | 257 | 3,77 | 14,33 | 10,01 | 5,57 | |
| " | C | Butter | 40,72 | 253 | 3,44 | 10,92 | 8,40 | 4,32 | |
| III. | A | Butter | 94,52 | 601 | 4,77 | 30,38 | 5,04 | 5,00 | W. 42 J. In- filtrat. beider Spitzen. Kör- per-Gewicht 56 kg |
| " | B | Liparin- Butter | 114,33 | 698 | 7,25 | 35,22 | 6,34 | 5,05 | |
| " | C | Butter | 57,94 | 357 | 1,97 | 14,38 | 3,43 | 4,03 | |
| " | D | Butter- Liparin | 57,46 | 504 | 3,67 | 35,07 | 6,04 | 6,96 | |

Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, dass die Lipamdarreichung fast ausnahmslos von einer stärkeren N-Ausfuhr im Koth gefolgt war, die zwar nicht bedeutend, aber doch bemerkenswerth erscheint.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Verluste an Nährmaterial durch den Koth in denjenigen Fällen, die nicht durch profuse Diarrhöen complicirt sind, also insbesondere in den Anfangsstadien, in der Regel nicht im Stande sind, die oben erwähnte Abmagerung, auch nur als Hilfsursache, zu erklären. Hier müssen andere Ursachen vorhanden sein, und wir werden demnach hingewiesen auf die Stoffwechselvorgänge.

Betrachten wir zunächst

I. Die Eiweiss-Zersetzung.

Als erster hat wohl G. Klemperer¹⁾ dem Gedanken Ausdruck verliehen, dass in manchen Fällen von Tuberculose „der Eiweissumsatz ein erhöhter sei“, und zwar erhöht im Sinne des toxischen Eiweisszerfalles, analog dem Eiweisszerfalle bei „Einwirkung von Giftstoffen, bei fieberhaften Krankheiten, Krebs u. s. w.“ Obwohl Klemperer diese Behauptung durch Stoffwechselversuche zu stützen versuchte, bezw. auf Grund solcher zu derselben gedrängt worden war, hat man über diese zweifellos wichtige Anschauung lange nichts mehr gehört, insbesondere wurde sie nicht durch weitere Untersuchungen erhärtet. Erst der jüngsten Zeit blieb es, wie wir sehen werden, vorbehalten, gewissermaassen neu zu entdecken, was schon bekannt war. Allerdings lassen sich manche Autoren in dem Sinne vernehmen, als ob sie einen toxischen Eiweisszerfall auch für die Tuberculose gegeben erachteten. Cornet²⁾ schreibt z. B.: „Die hervorragend denutritive Eigenschaft der Tuberkelproteine beweist das Experiment. Thiere, denen Aufschwemmungen von Toxinen und Proteinen injicirt werden, gehen in relativ kurzer Zeit unter den Erscheinungen hochgradiger Inanition zu Grunde.“ Die an gleicher Stelle angeführte „Beschränkung des Assimilationsvermögens durch Resorption durch Proteine“ ist verschiedener Deutung möglich. Ganz besonders bekannt ist, dass Maragliano³⁾ von dem toxischen Charakter der Phthise überzeugt ist, hat er doch ein antitoxisches Serum erfunden! Auch Blumenfeld⁴⁾ stimmt ihm bei, indem er die Abmagerung, aber auch die in manchen Fällen beobachtete Fettablagerung in einer Stoffwechselanomalie, hervorgerufen durch toxische Krankheitsproducte, begründet findet. Fr. Müller⁵⁾ drückt sich etwas zurückhaltender aus, indem er „auch gewisse Tuberculosen im fieberfreien Stadium“ neben fieber-

1) G. Klemperer, Die Einwirkung des Koch'schen Heilmittels auf den Stoffwechsel Tuberculöser. Deutsche med. Wochenschr. No. 15. S. 545.

2) Cornet, Die Tuberculose. Bd. XIV. 2. Nothnagel's spec. Pathol. und Therapie.

3) Maragliano, z. B. Berl. klin. Wochenschr. No. 19. 20. 1896.

4) Felix Blumenfeld, Specielle Diätetik und Hygiene der Lungen- und Kehlkopfschwindsüchtigen. Berlin 1897. A. Hirschwald.

5) Friedr. Müller, Einige Fragen des Stoffwechsels und der Ernährung. Volkmann's Klin. Vortr. N. F. N. 272.

haften Krankheiten, Krebs und Eiterungen zu den „consumirenden, zehrenden Krankheiten“ rechnet. Dettweiler¹⁾ bringt toxische Stoffe in Beziehung zu den Gewichtsverlusten. Stoffwechselversuche, aus denen sich klar das Bekenntniss des Verfassers zum „toxischen Eiweisszerfall“ ergibt, stammen erst aus der allerjüngsten Zeit. Sie rühren von Mircoli und Soleri²⁾, aus der Schule Maragliano's, und von Mitulescu²⁾, aus der Leyden'schen Klinik her.

Etwas anderes ist es natürlich mit dem Tubercula-Fieber der Tuberculosen. Bei diesem besteht ziemliche Einigkeit darüber, dass es, um das schon an dieser Stelle zu erwähnen, keine Ausnahmestellung anderen Fieberzuständen gegenüber darstellt, sondern ebenso wie jeder Fieberprocess einen Einfluss auf die Eiweisszersetzung ausübt. Da aber das Spontan-Fieber bei Tuberculose, soweit es sich nicht um Mischinfections-Fieber handelt, wohl in ähnlicher Weise zu Stande kommt, wie das artificielle nach Einverleibung des Tuberculins, so kann man für diese febrilen Perioden wohl a priori eine toxische Eiweissenschmelzung annehmen.

Zunächst handelt es sich daher um die Entscheidung der Frage, ob auch in **afebrilen** Zeiten ein solcher toxischer Eiweisszerfall besteht oder nur unter gleichzeitiger Fiebererscheinung ausgelöst wird, also nur von der Temperatur, bezw. den letztere steigernden Factoren abhängig ist.

1. Afebriler Zustand.

Ich führe zunächst G. Klempner's Versuche an, welche ihm ein Beweis für die postulierte toxische Eiweisszersetzung zu sein schienen.

Da es für die Beurtheilung derartiger Versuche unerlässlich ist, die Versuchsanordnung genau zu kennen, so lasse ich dieselbe in Kurze folgen:

„Bei solchen Phthisikern, welche, im Beginne der Erkrankung, nicht fieberten und anscheinend normale Ausnutzungsverhältnisse darboten, wurde mehrere Tage lang eine gleichmässige, einfach zusammengesetzte Nahrung gereicht. . . . Der Nahrungsgehalt wurde oft durch eigene N-Bestimmung festgestellt, in einigen Fällen wurden die bekannten Mittelwerthe angenommen — N nach Kjeldahl —. Die Fäces wurden in mehreren Fällen gesammelt, getrocknet und der N-Gehalt bestimmt, in anderen Fällen wurde bei anscheinend normaler Ausnutzung auf die N-Bestimmung verzichtet.“

I. Otto N., 27 J., ziemlich abgemagert, blass; seit $\frac{1}{4}$ Jahr subjective Symptome von Brustleiden, appetitlos.

Dämpfang und kleimblasiges Rasseln über der l. Spitze und im l. l. Intercostalraum. Im spärlichen eitrigen Sputum massig reichlich TB. Körpergew. 48 Kilo.

Pat. erhielt während der ganzen Dauer des Versuches (5 Vorbereitungs-, vier eigentliche Versuchstage, die gleiche Kost:

1) Dettweiler, Ernährungstherapie bei Lungenkrankheiten. In v. Leyden's Handbuch.

2) Später citirt.

Einnahmen pro die:

| | | |
|--------------------|------------|--|
| ca. 102 g Eiweiss | = 420 Cal. | } 2083 Cal. = 43,5 Cal. pro Kilo |
| (mit 16,4g N) | | |
| 172 g Kohlehydrate | = 705 " | |
| 103 g Fett | = 958 " | } 1663 |
| | | |

Cal. aus N.-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 4.

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 g Milch
6 Eier
60 g Butter
90 g Dextrose.

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|----------------|---------------|------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 6. X. 88 | 1800 | 1018 | 14,2 | 0,95 | 15,15 | 16,4 | + 1,25 |
| 7. X. 88 | 1500 | 1023 | 13,9 | 0,95 | 14,85 | 16,4 | + 1,55 |
| 8. X. 88 | 1800 | 1020 | 14,3 | 0,95 | 15,25 | 16,4 | + 1,15 |
| 9. X. 88 | 1700 | 1012 | 14,4 | 0,95 | 15,35 | 16,4 | + 1,05 |
| | Summa | | 56,8 | 3,8 | 60,60 | 65,6 | + 5,00 |
| | Mittel pro die | | 14,2 | 0,95 | 15,15 | 16,4 | + 1,25 |

(N-Verlust im Koth = 6 pCt.)

II. Paul Schm., 18 J. Mässige Dämpfung links bis zum II. Intercostalraum; appetitlos, fieberfrei. Spärliches Sputum mit wenig TB. Körpergew. 52 Kilo.

Einnahmen pro die:

| | | |
|--------------------|------------|--------------------------------------|
| 106 g Eiweiss | = 433 Cal. | } 1966 Cal. = 38 Cal. pro Kilo |
| (mit 16,9g N) | | |
| 181 g Kohlehydrate | = 742 " | |
| 85 g Fett | = 791 " | } 1533 |
| | | |

Cal. aus N.-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 3,54.

Zusammensetzung der Nahrung:

3000 g Milch
100 g Brod
60 g Butter.

Ausgabe und N-Bilanz:

| Versuchstag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N gr | N-Bilanz |
|-------------|----------------|---------------|------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge. | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 4. III. 88 | 2800 | 1017 | 15,2 | 1,206 | 16,406 | 16,9 | + 0,494 |
| 5. " " | 2700 | 1015 | 14,7 | 1,206 | 15,906 | 16,9 | + 0,994 |
| 6. " " | 3000 | 1015 | 15,4 | 1,206 | 16,606 | 16,9 | + 0,294 |
| | Summa | | 45,3 | 3,62 | 48,918 | 50,7 | + 1,782 |
| | Mittel pro die | | 15,1 | 1,208 | 16,306 | 16,9 | + 0,594 |

(N-Verlust im Koth = 7 pCt.)

Das Resultat beider Versuche ist eine positive N-Bilanz. Fall I scheidet in vier Tagen um 5 g weniger aus als er einnimmt, Fall II um 1,8 g in drei Tagen. Trotzdem schloss Klemperer auf eine krankhafte Erhöhung des Eiweisszerfalles. Er begründet seine Anschauung damit, dass beide Kranke im Verhältniss zur aufgenommenen N-Menge zu wenig N aufspeicherten, da erfahrungsgemäss ruhende und schlecht genährte Menschen bei einer Ernährung mit 2000 Calorien, worin 16-17 g N, zuerst reichlich N zurückhalten und eine Ausgleichung im Sinne des N-Gleichgewichtes eintreten. Diese Begründung ist ganz richtig, wenn die Kost der Versuche die vor Beginn derselben gereichte wesentlich an Nährwerth übertraf; wenn das aber zufällig nicht der Fall war, so steht der Beweis auf schlechten Füssen. Es ist überhaupt etwas gewagt, trotz Fehlens einer negativen N-Bilanz einen toxischen Eiweisszerfall anzunehmen. Möglich ist es wohl, dass Klemperer mit seiner Meinung im Rechte ist, doch bleibt es dem guten Willen überlassen, sie zu theilen. Einwandfrei wäre der Versuch geworden, wenn er länger fortgesetzt worden wäre, denn dann wäre der angenommene „erhöhte Eiweisszerfall“ sicher zum Vorschein gekommen. In den vorliegenden Fällen war er zum mindesten verdeckt. Die übrigen von Klemperer mitgetheilten Versuche, die er mit Recht zum Vergleiche heranzieht, weisen allerdings auf erheblicheren N-Ansatz hin bei annähernd gleicher Kost. Sie sollen in Kürze folgen. Insbesondere verweise ich auf Fall III, der innerhalb von drei Tagen ca. 12 g N ansetzt. Bei diesen Fällen vermutet Kl. den toxischen Eiweisszerfall. Die Zahlen sprechen entschieden gegen einen solchen. Indess sind meines Erachtens die Versuche nicht über genügend lange Zeiträume ausgedehnt, um ganz sicher zu sein. Nur ganz grobe Anomalien konnten sich schon in solch kurzdauernden Versuchen über allen Zweifel erhaben zu erkennen geben. Handelt es sich aber um kleinere Abweichungen von der Norm, wie das bei Initial-

stadien zu erwarten sein wird, so sind zum mindesten länger daue Beobachtungen angezeigt. Ja noch mehr, dann genügt es auch n die N-Werthe des Kothes als „normal“ anzunehmen und die Nahrwerthe zu berechnen, sondern dann muss Alles analysirt werden.

III. W., 40 J. Initiale Hämoptoe. Dämpfung und Rasseln in der linken S Körpergew. 68 Kilo:

Einnahmen:

| | | |
|---|------------|--|
| 111 g Eiweiss | = 453 Cal. | } 2360 Cal. = 34,7 Cal. pro Kilo |
| (mit 17,7 g N) | | |
| 230 g Kohlehydrate | = 944 " | |
| 104 g Fett | = 963 " | } 1907 |
| | | |
| Cal. aus N-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 4,21. | | |

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 g Milch
100 g Brod
60 g Butter
90 g Zucker
6 Eier.

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchstag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|-------------|----------------|--------------|-------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec Gew. | N-gr | | | | |
| 17. II. 88 | 2400 | 1015 | 13,5 | 0,653 | 14,153 | 17,7 | + 3,547 |
| 18. II. 88 | 2200 | 1012 | 12,8 | 0,653 | 13,453 | 17,7 | + 4,247 |
| 19. II. 88 | 2100 | 1014 | 12,9 | 0,653 | 13,553 | 17,7 | + 4,147 |
| | Summa | | 39,2 | 1,96 | 41,159 | 53,1 | + 11,921 |
| | Mittel pro die | | 13,07 | 0,653 | 13,72 | 17,7 | + 3,974 |

(N-Verlust im Koth = 3,7 pCt.)

IV. N., 31 J. „Mittlere Phthise.“ Beiderseits die zwei ersten Intercostalri infiltrirt. Körpergew. 55,5 Kilo.

Einnahmen:

| | | |
|--|------------|--|
| 102,5 g Eiweiss | = 420 Cal. | } 2092 Cal. = 37,7 Cal. pro Kilo |
| (mit 16,4 g N) | | |
| 172 g Kohlehydrate | = 705 " | |
| 104 g Fett | = 967 " | } 1672 |
| | | |
| Cal. aus N-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 4. | | |

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 g Milch
6 Eier
60 g Butter
90 g Zucker.

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|----------------|---------------|------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 16. II. 88 | 2300 | 1015 | 11,6 | 1,22 | 12,82 | 16,4 | + 3,58 |
| 17. II. 88 | 2400 | 1016 | 12,8 | 1,22 | 13,52 | 16,4 | + 2,88 |
| | Summa | | | 2,44 | 26,34 | 32,8 | + 6,46 |
| | Mittel pro die | | | 1,22 | 13,17 | 16,4 | + 3,23 |

(N-Verlust im Koth = 7,4 pCt.)

Drei weitere Fälle (ohne N-Bestimmungen des Koths) ergaben immerer ähnliche Verhältnisse.

Alle diese Patienten haben also Eiweiss angesetzt und sich in dieser Beziehung ähnlich dem „Reconvalescenten“ verhalten.

In ganz ähnlicher Weise wie Klemperer bei seinen Versuchen I und II hat auch Albu¹⁾ anlässlich eines Stoffwechselversuches an einem Kinde den Eindruck gewonnen, dass von demselben weniger Eiweiss angesetzt wurde als bei gleicher Ernährung von Erwachsenen, die an diesen Störungen litten (motorische Insufficienz des Magens bei Neurtheme, Enteroptose bei Mitralinsufficienz, Ulcus ventriculi mit Anämie).

Marie E., 11 Jahre. Phthisis pulm. utr., im r. O.-L. wallnussgrosse Caverne. Seit 2—3 Monaten kein Fieber mehr, sehr abgemagert, anämisch. Körpergewicht 15 Kilo.

Der Versuch zerfällt in 4 Perioden, von je 4 (I. und II.) bzw. 3 (III. und IV.) Tagen. (Nahrungsmittel und Koth zum grossen Theil analysirt.) N-Verlust im Koth 8,5 pCt.

Die Kost in Periode I und III und wiederum in Periode II und IV war gleich gewählt. In ersteren wurden 56 Cal. pro Kilo, in letzteren ca. 41 Cal. zugeführt, in beiden annähernd gleiche N-Menge (11 g), Variation in der KH-Fettgabe.

Die in Harn und Koth nicht wiedergefundene N-Menge betrug in den 14 Tagen im Ganzen 17 g = einem ev. Ansatz von ca. 500 g Fleisch. Gewichtszunahme war abgesehen von „200 g“ — nicht zu beobachten. „An dem geringen Erfolg mag wohl auch die tuberculöse Erkrankung der kleinen Patientin einen Theil der Schuld haben“.

Es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass Albu mit letzterem Satze recht hat. Bei einem noch im Wachsen begriffenen Individuum hätte man grösseren Ansatz erwarten dürfen. Aber auch dieser Versuch endigt mit positiver N-Bilanz.

1) Albu, Ueber den Eiweissstoffwechsel bei chronischer Unterernährung. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 38. S. 250.

Ausserordentlich exacte Versuche verdanken wir den schon erwähnten Autoren F. Blumenfeld und Spirig¹⁾.

Beobachtung II der Tabelle auf S. 265.

Fr., 17jähr. magere Person mit schlankem Knochenbau; r. Spitze: Caverne, l. Spitze: Infiltration. RHU kleines pleurit. Exsudat bis zur Höhe des VII. Rückenwirbels. Körpergew. 37,5 Kilo. Mutter an Schwindsucht gestorben. Am 7. und 8. I., 6 Tage vor Beginn des Stoffwechselversuches, leichtes Fieber bis 38,1⁰ bzw. 38,4⁰ C.

Versuchsperiode B.

Einnahmen²⁾:

| | | | | | |
|-----------------------|--------------------|---|----------|--------|--------------------------------------|
| 1. Versuchstag: | 78,9 g Eiweiss | = | 323 Cal. | } 1658 | } 1982 Cal. |
| | (mit 12,62 g N) | | | | |
| 209 | g Kohlehydrate | = | 856 " | | |
| 86 | g Fett | = | 802 " | Cal. | |
| 2. Versuchstag: | 77,97 g Eiweiss | = | 320 Cal. | } 1668 | } 1988 Cal. |
| | (mit 12,48 g N) | | | | |
| 214 | g Kohlehydrate | = | 877 " | | |
| 85 | g Fett | = | 791 " | | |
| 3. Versuchstag: | 78,5 g Eiweiss | = | 322 Cal. | } 1668 | } 1989 Cal. |
| | (mit 12,56 g N) | | | | |
| 212 | g Kohlehydrate | = | 871 " | | |
| 86 | g Fett | = | 797 " | | |
| Sa. (3 Versuchstage): | 235 g Eiweiss | = | 965 Cal. | } 4994 | } 5959 Cal. = 1986 Cal. pro Kilo. |
| | 635 g Kohlehydrate | = | 2604 " | | |
| | 257 g Fett | = | 2390 " | | |

Cal. aus N-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 5,1.

Zusammensetzung der Nahrung Gramme.:

| Datum | Versuchstag | schaleb. Fleisch | Eier | Suppe | Liparin | Zucker | Weissbrod | Wasser | |
|-----------|-------------|------------------|------|-------|---------|--------|-----------|--------|-----|
| 12 . 1894 | 1. | 200 | 86 | 400 | 66 | 30 | 298 | 400 | 800 |
| 13 . 1894 | 2. | 200 | 87 | 400 | 66 | 30 | 307 | 400 | 800 |
| 14 . 1894 | 3. | 200 | 75 | 400 | 66 | 30 | 304 | 400 | 800 |

1) ...
2) ... Analyse ...

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|----------------|---------------|-------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 1. | 1080 | 1022 | 9,56 | 1,256 | 10,816 | 12,62 | + 1,804 |
| 2. | 1300 | 1019 | 9,75 | 1,256 | 11,006 | 12,48 | + 1,474 |
| 3. | 1200 | 1018 | 9,53 | 1,256 | 10,786 | 12,56 | + 1,774 |
| | Summa | | 28,84 | 3,77 | 32,608 | 37,66 | + 5,052 |
| | Mittel pro die | | 9,61 | 1,26 | 10,869 | 12,55 | + 1,684 |

Versuchsperiode C.

Einnahmen:

| | | | | |
|--------------|----------------------|---|-----------|-----------------------|
| Versuchstag: | 85 g Eiweiss | = | 348 Cal. | } 2044 Cal. |
| | (mit 13,603 g N) | | | |
| | 223,2 g Kohlehydrate | = | 915 " } | |
| | 84 g Fett | = | 781 " } | 1696 Cal. |
| Versuchstag: | 85,2 g Eiweiss | = | 349 Cal. | } 2045 Cal. |
| | (mit 13,635 g N) | | | |
| | 222,6 g Kohlehydrate | = | 913 " } | |
| | 84,2 g Fett | = | 783 " } | 1696 Cal. |
| Versuchstag: | 84,4 g Eiweiss | = | 346 Cal. | } 1995 Cal. |
| | (mit 13,479 g N) | | | |
| | 210,6 g Kohlehydrate | = | 863 " } | |
| | 84,5 g Fett | = | 786 " } | 1649 Cal. |
| Vers.-Tage): | 254,6 g Eiweiss | = | 1043 Cal. | } 6084 Cal. = |
| | (mit 40,717 g N) | | | |
| | 656,4 g Kohlehydrate | = | 2691 " } | |
| | 252,7 g Fett | = | 2350 " } | 5041 Cal. pro die, |
| | | | | = 54,1 Cal. pro Kilo. |

Cal. aus N-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 4,8.

Zusammensetzung der Nahrung (Gramme):

| t u m | Versuchs- tag | Schlach- tfleisch | Eier | Suppe | Butter | Zucker | Weiss- brod | Wasser | Coffee |
|---------|------------------|----------------------|------|-------|--------|--------|----------------|--------|--------|
| I. 1894 | 1. | 200 | 82 | 400 | 80 | 30 | 322 | 400 | 800 |
| I. 1894 | 2. | 200 | 84 | 400 | 80 | 30 | 321 | 400 | 800 |
| . 1894 | 3. | 200 | 88 | 400 | 80 | 30 | 301 | 400 | 800 |

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|---------|---------------|-------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 1. | 1080 | 1023 | 10,28 | 1,15 | 11,43 | 13,603 | + 2,173 |
| 2. | 1450 | 1020 | 11,14 | 1,15 | 12,29 | 13,635 | + 1,345 |
| 3. | 1060 | 1024 | 10,01 | 1,15 | 11,16 | 13,479 | + 2,319 |
| Summa | | | 31,43 | 3,44 | 34,88 | 40,717 | + 5,837 |
| Mittel pro die | | | 10,48 | 1,15 | 11,63 | 13,572 | + 1,946 |

H a u p t t a b e l l e.

| D a t u m | Zahl der Versuchstage | N-Ansatz (Gramm) | | | Cal. pro Tag | E-frei Cal. E-Cal. |
|-----------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| | | in der Versuchs- periode | pro Tag | Berechnet als Eiweiss pro Tag | | |
| 12.—14. I. 1894 | 3 | 5,052 | 1,684 | 10,525 | 53 | 5,1 |
| 15.—17. I. 1894 | 3 | 5,837 | 1,946 | 12,16 | 54 | 4,8 |
| Summa | | 6 | 10,889 = 320 g Muskelfleisch. | | | |

Auch bei Betrachtung dieses Versuches wird man zu der Klemperer'schen Auffassung gedrängt, denn es ist merkwürdig wenig N zurückgehalten worden im Verhältnis zur Zufuhr von Kohlehydraten und Fett. Man beachte aber, dass der Versuch an sich nur wenig geeignet war, Fleischansatz zu erzielen (er wurde, wie erwähnt, zu anderen Zwecken angestellt), denn hierzu wäre — wenigstens bei Gesunden — eine grössere N-Menge in der Nahrung nöthig gewesen. Ganz mit Recht betont aber Klemperer den Unterschied in der N-Retention zwischen Gesunden und Kranken bei gleicher Ernährung.

Beobachtung III der Tabelle auf S. 265.

Pat. B., 42 J., mittelgross, schlafe Muskulatur, geringes Fettpolster, schlaffe, welke Haut. Infiltrat. beider Spitzen, Tuberkelbacillen positiv. Körpergew. 56 Kilo.

Versuchsperiode A.

Einnahmen¹⁾:

| | | |
|---------------------------------|------------|-------------|
| 1. Versuchstag: 119,5 g Eiweiss | = 490 Cal. | |
| (mit 19,122 g N) | | |
| 268,2 g Kohlehydrate | = 1099 „ | } 2239 Cal. |
| 122,5 g Fett | = 1140 „ | |

1) Wie im vorhergehenden, so wurden auch in diesem Falle die Nahrungsmittel analysirt.

1. Versuchstag: 118,5 g Eiweiss = 486 Cal.
(mit 18,961 g N)
265,6 g Kohlehydrate = 1089 „ } 2231 } 2717 Cal.
122,8 g Fett = 1142 „ } Cal.

2. Versuchstag: 117,9 g Eiweiss = 484 Cal.
(mit 18,87 g N)
268,2 g Kohlehydrate = 1099 „ } 2239 } 2723 Cal.
122,5 g Fett = 1140 „ } Cal.

3. Versuchstag: 118,0 g Eiweiss = 484 Cal.
(mit 18,88 g N)
264,8 g Kohlehydrate = 1086 „ } 2173 } 2657 Cal.
116,9 g Fett = 1087 „ } Cal.

4. Versuchstag: 116,7 g Eiweiss = 479 Cal.
(mit 18,68 g N)
250,2 g Kohlehydrate = 1026 „ } 2108 } 2587 Cal.
116,4 g Fett = 1082 „ } Cal.

5. Versuchstage): 590,6 g Eiweiss = 2423 Cal. 13413 Cal. =
(mit 94,521 g N) } 2682,6 Cal. pro
1317 g Kohlehydrate = 5399 „ } 10990 } die, 47,9 Cal.
601 g Fett = 5591 „ } pro Kilo

Cal. aus N.-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. =1 : 4,5.

Zusammensetzung der Nahrung (Gramme):

| | Versuchs- tag | Milch | Caffee | Suppe | Butter | Zucker | Fleisch | Weiss- brod | Eier | Fürsten- brunnen |
|---|------------------|-------|--------|-------|--------|--------|---------|----------------|------|---------------------|
| 1 | 1. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 322 | 85 | 400 |
| 2 | 2. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 318 | 84 | 400 |
| 3 | 3. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 322 | 81 | 400 |
| 4 | 4. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 315 | 85 | 400 |
| 5 | 5. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 292 | 83 | 400 |

Exkreten und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|----------------|---------------|-------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 1 | 2440 | 1011 | 14,2 | 0,954 | 15,154 | 19,122 | + 3,968 |
| 2 | 2450 | 1015 | 17,7 | 0,954 | 18,654 | 18,961 | + 0,307 |
| 3 | 2280 | 1015 | 16,0 | 0,954 | 16,954 | 18,87 | + 1,916 |
| 4 | 2100 | 1016 | 16,5 | 0,954 | 17,454 | 18,88 | + 1,426 |
| 5 | 2010 | 1017 | 17,0 | 0,954 | 17,954 | 18,68 | + 0,726 |
| | Summa | | 81,53 | 4,77 | 86,170 | 94,513 | + 8,343 |
| | Mittel pro die | | 16,31 | 0,954 | 17,234 | 18,903 | + 1,669 |

Versuchsperiode B.

Einnahmen:

| | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|---|---------|------|--|----------|--|--|--|-----------|----------|
| 1. Versuchstag: | 118,5 g Eiweiss | = | 485,8 | Cal. | | | | | | | |
| | (mit 18,8 g N) | | | | | | | | | | |
| | 264 g Kohlehydrate | = | 1082,4 | " | | 2149,4 | | | | 2635,2 | Cal. |
| | 114,7 g Fett | = | 1067 | " | | Cal. | | | | | |
| 2. Versuchstag: | 118,5 g Eiweiss | = | 485,8 | Cal. | | | | | | | |
| | (mit 18,8 g N) | | | | | | | | | | |
| | 258 g Kohlehydrate | = | 1057,8 | " | | 2127,3 | | | | 2613,1 | Cal. |
| | 115 g Fett | = | 1069,5 | " | | Cal. | | | | | |
| 3. Versuchstag: | 118,7 g Eiweiss | = | 486,9 | Cal. | | | | | | | |
| | (mit 19,0 g N) | | | | | | | | | | |
| | 259 g Kohlehydrate | = | 1061,9 | " | | 2131,4 | | | | 2618,3 | Cal. |
| | 115 g Fett | = | 1069,5 | " | | Cal. | | | | | |
| 4. Versuchstag: | 120,6 g Eiweiss | = | 494,5 | Cal. | | | | | | | |
| | (mit 19,3 g N) | | | | | | | | | | |
| | 273 g Kohlehydrate | = | 1119,3 | " | | 2213,9 | | | | 2708,4 | Cal - |
| | 117,7 g Fett | = | 1094,6 | " | | Cal. | | | | | |
| 5. Versuchstag: | 119,4 g Eiweiss | = | 489,5 | Cal. | | | | | | | |
| | (mit 19,1 g N) | | | | | | | | | | |
| | 269 g Kohlehydrate | = | 1102,9 | " | | 2195,6 | | | | 2685,1 | Cal - |
| | 117,5 g Fett | = | 1092,7 | " | | Cal. | | | | | |
| 6. Versuchstag: | 120,6 g Eiweiss | = | 494,5 | Cal. | | | | | | | |
| | (mit 19,3 g N) | | | | | | | | | | |
| | 265 g Kohlehydrate | = | 1086,5 | " | | 2180,2 | | | | 2674,7 | Cal. |
| | 117,6 g Fett | = | 1093,7 | " | | Cal. | | | | | |
| Summa (6 Ver- | | | | | | | | | | | |
| suchstage: | 716,3 g Eiweiss | = | 2937 | Cal. | | | | | | 15935 | Cal. = |
| | (mit 114,3 g N) | | | | | | | | | 2655,7 | Cal. pro |
| | 1588 g Kohlehydrate | = | 6510,8 | " | | 12997,55 | | | | die, 47,4 | Cal. |
| | 697,5 g Fett | = | 6486,75 | " | | Cal. | | | | pro Kilo | |
| Cal. aus N-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 4,4. | | | | | | | | | | | |

Zusammensetzung des Nahrung (Gramme):

| D a t u m | Versuchs- tag | Milch | Caffee | Suppe | Butter | Zucker | Fleisch | Weiss- brod | Eier | Fürsten- brunnen | Liparin |
|--------------|------------------|-------|--------|-------|--------|--------|---------|----------------|------|---------------------|---------|
| 12. II. 1894 | 1. | 1000 | 800 | 400 | 10 | 30 | 200 | 315 | 83 | 400 | 57 |
| 13. II. 1894 | 2. | 1000 | 800 | 400 | 10 | 30 | 200 | 305 | 87 | 400 | 57 |
| 14. II. 1894 | 3. | 1000 | 800 | 400 | 10 | 30 | 200 | 307 | 86 | 400 | 57 |
| 15. II. 1894 | 4. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 330 | 83 | 400 | - |
| 16. II. 1894 | 5. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 323 | 82 | 400 | - |
| 17. II. 1894 | 6. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 316 | 83 | 400 | - |

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|---------|---------------|---------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 1. | 2100 | 1010 | 16,4 | 1,208 | 17,608 | 18,8 | + 1,192 |
| 2. | 2370 | 1016 | 16,9 | 1,208 | 18,108 | 18,8 | + 0,692 |
| 3. | 2500 | 1014 | 17,36 | 1,208 | 18,568 | 19,0 | + 0,432 |
| 4. | 2550 | 1013 | 18,3 | 1,208 | 19,508 | 19,3 | - 0,208 |
| 5. | 2040 | 1015 | 16,6 | 1,208 | 17,808 | 19,1 | + 1,292 |
| 6. | 2180 | 1016 | 18,07 | 1,208 | 19,278 | 19,3 | + 0,022 |
| Summa | | | 103,641 | 7,248 | 110,878 | 114,3 | + 3,422 |
| Mittel pro die | | | 17,272 | 1,208 | 18,479 | 19,05 | 0,5703 |

Versuchsperiode C.

Einnahmen:

| | | | |
|--|---|-------------|--|
| Versuchstag: 120,2 g Eiweiss | = | 492,3 Cal. | |
| (mit 19,23 g N) | | | |
| 264,6 g Kohlehydrate | = | 1084,9 „ | } 2186,0 } 2678,3 Cal. |
| 118,4 g Fett | = | 1101,1 „ | |
| Versuchstag: 117,7 g Eiweiss | = | 482,8 Cal. | |
| (mit 18,84 g N) | | | |
| 262,2 g Kohlehydrate | = | 1075,0 „ | } 2178,9 } 2661,7 Cal. |
| 118,7 g Fett | = | 1103,9 „ | |
| Versuchstag: 120,8 g Eiweiss | = | 495,3 Cal. | |
| (mit 19,33 g N) | | | |
| 265,2 g Kohlehydrate | = | 1087,3 „ | } 2200,5 } 2695,8 Cal. |
| 119,7 g Fett | = | 1113,2 „ | |
| Summa 3 Ver- suchstage: 358,7 g Eiweiss | = | 1470,9 Cal. | } 8036,3 Cal. = 2678,8 Cal. pro die, = 47,8 Cal. pro Kilo |
| (mit 57,4 g N) | | | |
| 792 g Kohlehydrate | = | 3247,2 „ | |
| 356,5 g Fett | = | 3318,2 „ | |

Cal. aus N-Subst.: Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 4,5.

Zusammensetzung der Nahrung (Gramme):

| D a t u m | Versuchs- tag | Milch | Cafée | Suppe | Butter | Zucker | Fleisch | Brod | Eier | Fürsten- brunn |
|--------------|------------------|-------|-------|-------|--------|--------|---------|------|------|-------------------|
| 8. II. 1894 | 1. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 316 | 77 | 400 |
| 9. II. 1894 | 2. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 312 | 84 | 400 |
| 10. II. 1894 | 3. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 30 | 200 | 317 | 86 | 400 |

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|---------|---------------|--------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 1. | 1900 | 1016 | 16,4 | 0,656 | 17,056 | 19,23 | + 2,174 |
| 2. | 2400 | 1013 | 16,6 | 0,656 | 17,256 | 18,84 | + 1,584 |
| 3. | 2510 | 1013 | 17,1 | 0,656 | 17,756 | 19,33 | + 1,574 |
| Summa | | | 50,082 | 1,967 | 52,068 | 57,40 | + 5,332 |
| Mittel pro die | | | 16,694 | 0,656 | 17,356 | 19,13 | + 1,777 |

Versuchsperiode D.

Einnahmen:

| | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|---|-------------|------------------------|
| 1. Versuchstag: | 118,4 g Eiweiss (mit18,951g N) | = | 485,6 Cal. | |
| | 261,5 g Kohlehydrate | = | 1072,1 „ | } 2625,2 } 3110,8 Cal. |
| | 167,0 g Fett | = | 1553,1 „ | |
| 2. „ | 120,1 g Eiweiss (mit19,222g N) | = | 492,6 Cal. | |
| | 271,1 g Kohlehydrate | = | 1111,5 „ | } 2675,8 } 3168,4 Cal. |
| | 168,2 g Fett | = | 1564,3 „ | |
| 3. „ | 120,5 g Eiweiss (mit 19,285g N) | = | 494,2 „ | |
| | 269,4 g Kohlehydrate | = | 1104,5 „ | } 2669,7 } 3163,9 Cal. |
| | 168,3 g Fett | = | 1565,2 „ | |
| Summa (3 Ver- suchstage) | 319 g Eiweiss (mit 57,458g N) | = | 1472,3 Cal. | |
| | 802 g Kohlehydrate | = | 3288,2 „ | } 7970,7 } 9443,0 Cal. |
| | 503 g Fett | = | 4682,5 „ | |
| | | | | = 3147,6 Cal. pro die |
| | | | | = 56,2 Cal. pro Kilo |

Cal. aus N-Sub. : Cal. aus N-freier Subst. = 1 : 5,4.

Zusammensetzung der Nahrung (Gramme):

| D a t u m | Versuchs- tag | Milch | Caffee | Suppe | Butter | Liparin | Zucker | Fleisch | Weiss- brod | Eier | Fürsten- brunnen |
|--------------|------------------|-------|--------|-------|--------|---------|--------|---------|----------------|------|---------------------|
| 21. II. 1894 | 1. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 50 | 30 | 200 | 310 | 85 | 400 |
| 22. II. 1894 | 2. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 50 | 30 | 200 | 326 | 84 | 400 |
| 23. II. 1894 | 3. | 1000 | 800 | 400 | 80 | 50 | 30 | 200 | 324 | 85 | 400 |

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchs- tag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz |
|------------------|---------|---------------|--------|--------------|---------------------|-----------------|----------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | |
| 1. | 2430 | 1014 | 15,65 | 1,22 | 16,87 | 18,951 | + 2,08 |
| 2. | 2520 | 1014 | 16,09 | 1,22 | 17,31 | 19,222 | + 1,91 |
| 3. | 2540 | 1014 | 17,54 | 1,22 | 18,76 | 19,285 | + 0,52 |
| Summa | | | 49,275 | 3,672 | 52,94 | 57,46 | + 4,51 |
| Mittel pro die | | | 16,425 | 1,224 | 17,65 | 19,15 | + 1,5 |

Generaltable.

| t u m | Zahl der Versuchstage | N-Ansatz (Gramm) | | | Cal. pro Kilo | E-frei Cal. E-Cal. | |
|----------|--------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| | | in der Vers.- periode | pro Tag | Berechnet als Eiweiss pro Tag | | | |
| II. 1894 | 5 | 8,2 | 1,6 | 10,3 | 48 | 4,5 | Butter-Periode |
| II. 1894 | 6 | 3,4 | 0,6 | 3,6 | 47 | 4,4 | 12.—14. Lipanin- } Periode |
| II. 1894 | 3 | 5,4 | 1,7 | 10,9 | 48 | 4,5 | 15.—17. Butter- } |
| II. 1894 | 3 | 4,5 | 1,5 | 9,4 | 56 | 5,4 | Butter-Periode |
| | 17 | 21,53 | | | | | Butter-Liparin-Periode |

= 632 g Muskelfleisch
= 37 g " pro die

Körpergewicht betrug: am 7. Februar 56,15 Kilo
" 14. " 55,71 "
" 19. " 56,30 "
" 23. " 56,24 "

Das Gesamtergebnis dieses 17-tägigen Versuches deckt sich im
sen und Ganzen mit dem des vorigen. Wir sehen einen unverhält-
issig geringen N-Ansatz, obwohl die Versuchsanordnung geradezu
st hätte herbeiführen können. Denn die Kost enthielt reichlich
iss (mit ca. 19 g N) und daneben gewaltige Mengen von Fett und
ehydraten, so dass die Calorienzufuhr bis zu 56 Calorien pro Kilo
ode D) betrug. Der Ansatz blieb also auch hier weit hinter der
rtung zurück. (Dass in Periode B und D am wenigsten N angesetzt
e, erklärt sich nur zum Theile aus dem höheren N-Gehalte des Kothes,
end der Lipanindarreicherung.) Eine Betrachtung der täglichen N-
zen zeigt, dass in jeder Versuchsperiode nach einem anfänglich be-
nderen N-Ansatze die N-Curve sich dem N-Gleichgewichte nähert.

In jüngster Zeit haben auch Finkler und H. Lichtenfeld¹⁾ sich offen als Anhänger der Theorie vom toxischen Eiweisszerfalle bei der Tuberculose erklärt: „Interessant ist nun ganz besonders, dass ein tuberculöser Körper auch im nichtfiebernden Zustande einen gesteigerten Eiweissumsatz zeigt. Derartige nichtfiebernde Phthisiker ergaben noch immer einen Eiweissumsatz bei absoluter Korperruhe, welcher gleichsteht dem Umsatz eines massig arbeitenden Gesunden. Unter diesem Vorzuge findet die hochgradige Involution des fiebernden und des tuberculösen Körpers statt. Vielfach wurde bei der Section von Menschen, die an Tuberculose gestorben sind, gesehen, dass trotz der ungeheuren Abmagerung der Muskelsubstanz, die uns ja allen bekannt ist, sich noch Fett im Körper vorfindet. Nicht nur im Mesenterium sind noch Fettanhäufungen zu sehen, sondern auch einzelne Organe, wie das Herz, die Leber sogar, können ausserordentlich fettreich sein: man muss deshalb dem Gedanken Raum geben, als wenn bei derartigen Tuberculösen der Eiweisszerfall des Körpers in hochgradiger Weise in den Vordergrund tritt, obgleich zu derselben Zeit noch Fett in dem Körper zur Verfügung steht. Es macht den Eindruck, als wenn speciell der Zerfall der stickstoffhaltigen Substanz innerhalb der Krankheit bevorzugt worden sei, und dass ein derartiges Verhalten einer specifischen Veränderung des Stoffwechsels entspreche. Auch im Beginn des Fiebers, wo noch Fett in grosser Menge im Körper vorliegt, wurde doch schon die Harnstoffbildung vermehrt gefunden. Mit grosser Deutlichkeit weist jedenfalls alles darauf hin, dass die Tuberculose den Eiweissbestand des menschlichen Körpers schnell und energisch angreift.“

Die beiden Forscher stellten unter anderem einen Massenversuch an, indem sie 10 Tage die Kost von 10 Nichtfiebernden und 10 Fiebernden des Krakerheims Dr. Weckers in Görbersdorf, über die genaue Liste geführt wurde, berechneten und den sammtlichen auffallenden Harn sammelten und in Bonn analysirten. Sie erhielten folgende Zahlen:

Durchschnittliche Aufnahme von verdaulichem Eiweiss pro Kopf und Tag:

| Fiebernde. | Nicht-fiebernde. |
|------------------|------------------|
| 114,26 | 121,63 |
| 113,20 | 144,83 |
| 107,33 | 129,80 |
| 102,08 | 130,70 |
| 112,60 | 132,20 |
| 107,10 | 122,78 |
| 113,25 | 133,00 |
| 113,39 | 133,11 |
| 102,80 | 120,97 |
| 113,82 | 137,12 |
| <u>1099,13 g</u> | <u>131,28 g</u> |

¹⁾ Finkler u. Lichtenfeld: Das Eiweiss, 2. H. Hygiene u. Wundschaff der Ernährung. Bonn 1902; Beiheft zum XXI. Cong. internat. Hyg. u. allg. Gesundheit.

Der Eiweissumsatz ersterer betrug im Durchschnitt 86,598, der letzterer 94,827 g. Es stellt sich pro Kilo und Tag

| | die Eiweissaufnahme verdaulich | der Eiweiss- umsatz | der Eiweissansatz |
|---------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------|
| 1. Fiebernde | 1,81 | 1,427 | + 0,38 g |
| 2. Fieberlose | 2,02 | 1,463 | + 0,56 g |

Hieraus berechnet sich nun folgender N-Ansatz pro Tag und Person:

| | | |
|----------------|--------------------------------------|----------------------|
| 1. Fiebernde: | $0,38 \times 60,9$ (Durchschn.-Gew.) | = 23,142 g Eiweiss = |
| | | 3,7 g N |
| 2. Fieberlose: | $0,56 \times 64,7$ | = 36,232 g Eiweiss = |
| | | 5,8 g N! |

Bei Betrachtung dieser sehr hohen Durchschnittswerthe kann man sich des Gedankens nicht erwehren, dass das der Untersuchung zu Grunde gelegte Material ein besonders ausgewähltes war. Denn „durchschnittlich“ ist eine solche Zunahme an Eiweiss sicher nicht zu beobachten. (Vergl. die Fälle Blumenfeld's u. s. w.) Es handelte sich offenbar um ausgezeichnete Esser, die vorher durch ungenügende Nahrungsaufnahme sehr herunter gekommen waren; leider ist nicht angegeben, was die Leute ausser dem Eiweiss, dessen Menge übrigens gar nicht sehr hoch gegriffen ist, an Fett und Kohlehydraten verzehrten.

Jedenfalls sind die angezogenen Fälle nicht dazu angethan, die Lehre vom toxischen Eiweisszerfall zu stützen. Wohl aber vermag dies ein von den gleichen Autoren angestellter 14 tägiger Einzel-Stoffwechselversuch. „Einen einzelnen nicht fiebernden Tuberculösen haben wir hier einer genauen Controle unterzogen (Theren)“, mit dem folgenden Resultat:

| Datum | Temperatur | Eiweiss g verdaulich | Harn- menge g | N des Harns auf Eiweiss berechnet | Körper- gewicht | Eiweiss in Form von Tropon | |
|---------|------------|-------------------------|---------------------|---|--------------------|----------------------------------|---|
| 22. VI. | normal | 90,83 | 1200 | 61,69 | — | 36 | Durchschnittlich Eiweiss in der Nahrung pro Tag 91,22 g Durchschnittlich umgesetzt pro Tag 87,56 g Pro kg Körpergewicht und Tag 1,326 g Eiweiss-Umsatz. Zufuhr = 1,382 g Ansatz = 0,05 g |
| 23. | " | 106,58 | 1450 | 75,13 | — | 36 | |
| 24. | " | 104,94 | 1650 | 112,88 | 66 | 36 | |
| 25. | " | 84,25 | 1500 | 65,64 | — | 18 | |
| 26. | " | 77,03 | 1550 | 68,12 | — | 18 | |
| 27. | " | 105,02 | 2000 | 104,26 | — | 36 | |
| 28. | " | 74,14 | 1450 | 63,76 | — | 18 | |
| 29. | " | 66,52 | 1400 | 104,16 | — | 18 | |
| 30. | " | 92,83 | 1400 | 76,12 | — | 36 | |
| 1. VII. | " | 95,40 | 1400 | 89,74 | 66 | 36 | |
| 2. | " | 95,40 | 1300 | 90,78 | — | 36 | |
| 3. | " | 95,40 | 1350 | 103,90 | — | 36 | |
| 4. | " | 95,40 | 1700 | 102,57 | — | 36 | |
| 5. | " | 95,40 | 1950 | 107,10 | — | 36 | |

Vorausgesetzt, dass in der Kost an Fett-Kohlehydratmenge vom 1. Juli an nichts geändert wurde und der Calorienbedarf gedeckt war, liegt in diesem Versuche ein deutliches Beispiel vor, wie die anfänglich

positive Bilanz in die negative übergeht, oder mit anderen Worten, wie der vorher verdeckte toxische Eiweisszerfall zum Vorschein kommt (vergl. 1. Juli bis 5. Juli).

Sehr schlagend lässt sich dieser Umschlag auch aus einem Versuche A. Ott's¹⁾ ableiten, den ich anfüge:

25jähr. Lithograph mit ausgedehnter Infiltration beider Oberlappen, andauernd fieberfrei, Temp. nie über 37,4° (Aftermessung), vorher nicht bettlägerig. Kg. 46,9 Kilo. 2 Vorbereitungstage, Dauer des eigentlichen Versuches 4 Tage.

Pat. erhielt während der ganzen Dauer des Versuches pro Tag:

Einnahme: 110 g Eiweiss (mit 17,58 g N) = 450 Cal.
180 g Kohlehydrate = 740 " } 1400 } = 1850 Cal.
70 g Fett = 660 " } Cal. } = 40 Cal. pro Kilo.

4,4725 Ca O.

N-Cal. : N-freien Cal. = 1 : 3,1.

(Der N-Gehalt und Ca-Gehalt der Nahrung war durch Analyse gefunden, das übrige ist berechnet.)

Zusammensetzung der Nahrung:
1500 Milch (mit nur 2,74 pCt. Eiweiss),
80 g Cacao,
60 g Zucker,
70 g Plasmon,
50 g Zwieback,
880 ccm Wasser.

Ausgaben und N-Bilanz:

| Versuchstag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz | Ca O | | CaO-Bilanz |
|----------------|---------|---------------|-------|--------------|---------------------|-----------------|----------|-------|-------|----------------------------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | | Harn | Koth | |
| 1. | 1280 | 1020 | 14,18 | 2,755 | 16,935 | 17,58 | + 0,645 | 0,280 | — | (Einnahmen = CaO 17,89) |
| 2. | 1050 | 1022 | 14,71 | 2,755 | 17,465 | 17,58 | + 0,115 | 0,254 | — | |
| 3. | 1060 | 1022 | 15,16 | 2,755 | 17,915 | 17,58 | — 0,335 | 0,218 | — | |
| 4. | 1110 | 1021 | 15,43 | 2,755 | 18,185 | 17,58 | — 0,605 | 0,191 | — | |
| Summa | | | 59,48 | 11,020 | 70,500 | 70,32 | — 0,18 | 0,943 | 14,28 | + 2,67 |
| Mittel pro die | | | 14,87 | 2,755 | 17,625 | 17,58 | — 0,045 | 3,805 | | + 0,67 |

N-Verlust im Koth = 15,7 pCt.

Würde man nur das Gesamt-Endresultat dieses Versuches betrachten, so ergäbe sich ein so geringes N-Deficit, 0,18 g, dass man

1) A. Ott, Zur Kenntniss des Kalk- u. Magnesia-Stoffwechsels beim Phthisiker — Deutsches Archiv f. klin. Med. 70. Bd. S. 582.

kann wagen durfte, von einer negativen Bilanz zu sprechen. Beachtet man aber die tägliche N-Bilanz, so erkennt man einen so gleichmassigen Abfall der Curve von $+ 0,6$ zu $- 0,6$, dass hier von Zufall nicht die Rede sein kann. Da durch die Zufuhr von ca 40 Calorien pro Kilo das Calorienbedürfniss wohl sicher gedeckt war, so stehe ich nicht an, den Ausfall dieses Versuches als einen ziemlich sicheren Beweis für das Vorhandensein des „toxischen Eiweisszerfalles“ in diesem afebrilen Falle von Tuberculose anzusehen. Dass derselbe zum Vorschein kam, ist vorwiegend zum geringeren Theile dadurch bedingt, dass er besonders gross war ($0,3 - 0,5$ g N pro die), als vielmehr durch die Zusammensetzung der Kost. Diese enthielt fast den vierten Theil des calorisches Werthes in Form von Eiweiss, während sonst der Eiweissantheil $\frac{1}{5}$ in der Regel nicht zu überschreiten pflegt, ja sogar meist noch darunter bleibt. Es machte sich also hier die „eiweiss sparende Wirkung“ der N-freien Substanzen nicht in gleichem Grade wie sonst geltend.

Wie die erste Mittheilung über toxischen Eiweisszerfall bei Tuberculose (Klemperer), so stammen auch die letzten über dieses Thema aus der Leyden'schen Klinik:

J. Mitulescu¹ hat in mehreren Publicationen, gestützt auf Stoffwechselversuche, seine Anschauungen niedergelegt — ohne Klemperer's zu erwähnen —, aus denen deutlich hervorgeht, dass er ebenfalls ein Vertreter desselben ist.

„Der Evolutionsperiode der Tuberkeln entspricht anfanglich vielfach eine mehr oder minder lang andauernde Zeitperiode von vergrössertem Stoffwechsel. Die N- und theilweise auch die P-Menge des Harns, welche uns das Maass der angewandten Proteine angiebt, ist gesteigert, was eine Erhöhung der Zellthätigkeit bedeutet. In einigen Fällen haben die Zellen die Möglichkeit, die erlittenen Verluste zu decken, was daran erkennbar ist, dass die Menge der assimilirten Stoffe fast der Menge, die zerstört wurde, entspricht, während in anderen Fällen in Folge verschiedener Ursachen die Zellen nicht die Fähigkeit besitzen, die erlittenen Verluste zu decken und in diesem Falle an ihrer eigenen Substanz verlieren. Diese verstärkte Arbeitsleistung der Zellen im Anfange der Tuberculose erklärt sich durch den Umstand, dass der Kampf zwischen Körper und Bacillus, sammt seinen Secreten, einen acuten Charakter besitzt. Der vom Bacillus überrumpelte Organismus trachtet sich zu vertheidigen und nebenbei Schutzstoffe zu bilden, welche die Vitalität des Bacillus vermindern und dessen Toxine und Proteine neutralisiren. Die den Zellen gebotene Möglichkeit, die erlittenen Verluste zu decken oder nicht, hängt vom Zustande ab, in welchem sie sich

1 Mitulescu. a) Die Entwicklung der chronischen Tuberculose vom Standpunkte des Zellstoffwechsels aus betrachtet. Centralbl. f. inn. Med. 1902. No. 43. — b) Beiträge zum Studium des Stoffwechsels in der chron. Tuberculose. Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 44—47. — c) Einfluss des neuen Tuberculins auf den Zellstoffwechsel. Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 39, 40.

während der Infectionsgelegenheit befanden; waren sie durch verschiedene mechano-chemische, toxi-infectiöse Einflüsse in ihrer Vitalität bedrängt, ohne sich genügend ernähren zu können, so wird natürlich dieser celluläre Desassimilationszustand unter dem Einflusse der tuberculösen Infection nur noch vergrössert.“

Diese Sätze enthalten, wie man sieht, theils ältere Ansichten, theils neue Gedanken, die aus dem bacteriologischen Laboratorium hervorgegangen sind. Neu ist die Auffassung, dass der „erhöhte Eiweisszerfall“ nicht bloß einen passiven Vorgang rein degenerativen Charakters darstelle, sondern dass er auch einen heilsamen Zweck habe, die Bildung der Schutzstoffe. Diesem Gedanken hat übrigens schon Fr. Müller¹⁾ Ausdruck verliehen, indem er die „merkwürdigen Vorgänge, welche sich bei der Immunisirung abspielen“, die Bildung der „Antitoxine“ nach den Ergebnissen der neueren Forschungen von dem Zugrundegehen zelliger Elemente abhängig sein lässt. Es ist sehr wohl denkbar, dass letztere zum Theil durch Zerfall von Zellen entstehen, und hat M. hierbei nach dem Vorgange J. Courmont's speciell die Leukocyten im Auge, da sie „selbst nach ihrem Tode Dienste zu leisten im Stande sind, da sie dadurch bactericide Substanzen in Freiheit setzen“. Wenn wir aber bedenken, wie gering das Quantum solcher Schutzstoffe ist, so dürfte der auf ihre Bildung treffende Antheil des „erhöhten“ Eiweisszerfalles jedenfalls ein sehr minimaler sein. Würden selbst diese minimalen Mengen zu ihrer Entstehung etwa einer massenhaften Einschmelzung von Organeiweiss bedürfen, indem immer nur ein kleinster Bruchtheil für sie abfiele, so wäre der erwachsende Schutz ein sehr zweifelhafter. Wie schon obiger Satz, so zeigen auch zahlreiche andere in M.'s Auseinandersetzungen die teleologische Richtung des Autors, die ihn gewissermaassen jeder einzelnen Zelle ein actives Handeln vindiciren lässt.

Was die Stoffwechselversuche Mitulescu's anlangt, so war er bestrebt, solche an Kranken in den verschiedenen Stadien der Lungentuberculose auszuführen. Sehen wir zunächst von seinen Versuchen bei Tuberculininjection ab, so kommen 13 Kranke in Betracht, also eine sehr beträchtliche Zahl. Er hat es sich dabei angelegen sein lassen, nicht nur den N des Harnes und Kothes, sondern auch die P-Ausscheidung, incl. des sog. organischen Phosphors, zu bestimmen, in den Tuberculinversuchen auch die Harnsäure. Leider kann ich nicht verschweigen, dass die Berechnung der Versuche — sei es infolge von Druck- oder Rechenfehlern — fast nie stimmt, und wenn das wohl auch dem Gesamtergebnisse hoffentlich keinen wesentlichen Eintrag gethan hat, so ist es doch eine missliche Sache. Zu bedauern ist auch, dass nirgends genauere Angaben über die Körpertemperatur (abgesehen von den Tuberculinversuchen) gemacht sind, ebenso keine über das Körpergewicht.

1) Fr. Müller in v. Leyden's Handb. d. Ernährungstherapie. Bd. I. S. 179.

Von den Fällen sei ausführlich zunächst einer¹⁾ gebracht, der den Stoffwechsel im Beginne der Krankheit, der „Evolution- resp. Entwicklungsperiode“ vorführt:

Paul F., 27jähriger Kaufmann. Angeblich keine hereditäre Belastung. Schlank, äftig gebaut, blass; Husten mit wenig Auswurf, in welchem spärliche Bacillen. Abschwächung des Schalles über der rechten Spitze, vorn bis zur II. Rippe, links ähnlich. Hinten stärkere Dämpfung beiderseits bis zur Mitte der Scapula. Rechts hinten und vorn rauhes Inspirium, verlangsamtes Expirium, trockenes Rasseln. Vorn lautes Bronchialathmen. (Für beginnende Tuberculose etwas viel! Ref.)

| Einnahme (täglich) | | |
|----------------------------------|-------|-------|
| | N | P |
| 1000 g Milch | 5,50 | 1,98 |
| 80 g Kalbsbraten | 2,60 | 0,36 |
| 125 g Gemüse | 0,58 | 0,09 |
| 1000 g Milch mit Cacao | 5,47 | 1,89 |
| 2 Schrippen | 0,76 | 0,087 |
| | 14,91 | 4,507 |
| | | 4,407 |

| Ausgabe | | | | | | | Bilanz | | | |
|---------|-------|--------|------------------------|-------|--------------|-------------|--------|--------|---------|---------|
| Koth | | Urin | | | | | | | | |
| N | P | Datum | Menge Spec. Gew. | N | P allgem. | P organ. | | | | |
| 0,94 | 0,123 | 22. I. | 2000 1022 | 14,28 | 4,268 | 0,088 | — 0,39 | — 0,31 | — 0,172 | + 0,018 |
| | | 23. I. | 2050 1022 | 14,28 | 3,985 | 0,078 | + 0,24 | — 0,31 | + 0,311 | + 0,299 |
| | | 24. I. | 1850 1023 | 14,22 | 3,72 | 0,072 | + 1,25 | — 0,25 | + 0,592 | + 0,564 |
| D. t. | | 25. I. | 1900 1023 | 14,78 | 4,425 | 0,082 | + 0,31 | — 0,81 | — 0,072 | — 0,141 |

(N-Verlust im Koth 6,3 pCt.)

Die fettgedruckten Zahlen sind vom Ref. corrigirte Werthe!

Aus diesem Versuche schliesst M.: „Ist die eingeführte Nahrungs- menge gross, die Assimilationsbedingungen gut erhalten, die Zellen mit

1) Berliner klin. Wochenschr. 1902. I. c.

grosser Widerstandskraft versehen, so sucht der Organismus sich in „vergrösserten“ Gleichgewicht zu erhalten.“ Er will damit offenbar sagen, dass es bei reichlicher Nahrungszufuhr gelingt, in diesem Stadium Einbusse an Eiweiss zu vermeiden. (Nach seiner Berechnung wären ja 1,41 g N in den vier Tagen nicht wieder erschienen — nach meiner endet der Versuch mit einer Minus-Bilanz von 1,68 g N.) Aus den Zahlen für den organischen Phosphor, als dessen normale Menge 0,05 g pro Tag annimmt, folgert er indess, dass „in diesem Kampf des Organismus gegen die Infection viele Zellen, vor allen Dingen Leukocyten, zu Grunde gehen“. Während er für diesen Fall das Vorhandensein einer Fähigkeit zum Wiederersatz annimmt, scheint ihm diese in dem folgenden (der physikalisch noch keine so starken Veränderungen zeigt) zu fehlen.

P. Robert, 49jähriger Schmied.

Das Ergebniss des (4tägigen) Versuches ist eine Minusbilanz von 4,19 (corr. 5,29) g N, wobei übrigens die hohen N-Zahlen (2,7 g pro die = 20pCt. Verlust) des Kothes zu beachten sind. Die Zahlen für den organischen P sind 0,103, 0,091, 0,05, 0,08. Die schlechte Ausnützung der N-haltigen Substanzen macht es wahrscheinlich, dass in diesem Falle auch das Fett schlecht resorbiert wurde. Dann haben wir aber sehr wahrscheinlich mit Unterernährung zu rechnen.

Ein weiterer 6tägiger Versuch¹⁾ an einer 19jährigen Näherin von 67,5 Kilo Körpergewicht²⁾ (erblich belastet, anämisch, nicht abgemagert, rechts Sp. inf., rechts hinten unten kleines Exsudat) ergibt als Resultat: \pm 3,31 (corr. \pm 2,71) g N, verhält sich also nach M. ähnlich wie der erste Fall. Der Koth enthielt im Mittel 1,66 g N pro die = ca. 11pCt. N-Verlust.

An diese Fälle reihen sich drei weitere, welche die „Stillstandsperiode“ betreffen.

Ein 5tägiger Versuch³⁾ wurde angestellt an einem 57jährigen Arbeiter H. B. Keine hereditäre Belastung. Mittलगrosser, kräftiger Mann mit normalem Fettpolster. Gesichtsfarbe gelblich-blass. Rechts Retrécissement thoracique, rechter Oberlappen infiltriert, linker Oberlappen in beginnender Infiltration.

Als Endresultat erhalten wir \pm 1,450 g (corr. 1,451 g) N. Für den organischen P ist 0,11, 0,11, 0,09, 0,09 und 0,085 g notirt. Der N des Kothes betrug durchschnittlich 1,126 g pro die = 9pCt. N-Verlust.

Der nächste Fall³⁾ betrifft einen 36jährigen Kaufmann, W. M. Keine hereditäre Belastung. Lungenkrank seit einigen Jahren. Patient ist von mittlerer Grösse, gracil gebaut, Muskeln und Fett mässig entwickelt. Farbe blass — livid. Beiderseitige Spitzeninfiltration.

Der 4tägige Versuch ergibt eine N-Bilanz von $-$ 0,381 (corr. $-$ 0,171) g N bei einer täglichen Koth-N-Menge von 0,838 g = 7pCt. N-Verlust. Die Werthe des organischen P sind 0,115, 0,105, 0,09 und 0,105 g.

Der folgende Versuch⁴⁾ ist an einem 14jährigen Mädchen E. W. (Körpergewicht

1) Centralbl. f. innere Medicin. 1902. S. 1070.

2) Laut brieflicher Mittheilung des Autors.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1902. I. c.

4) Centralbl. f. innere Medicin. S. 1070.

52 Kilo¹⁾) angestellt. Vater lungenleidend. Seit 2 Jahren im Anschluss an Influenza lungenkrank, trotzdem ziemlich gut entwickelt. Beiderseitige Spitzeninfiltration. Sputum: Tuberkelbacillen.

Als Gesamtergebnis des 6tägigen Versuches ergibt sich $+ 1,335$ (bezw. corrig. $2,436$) g N. Der N-Gehalt des Kothes betrug durchschnittlich $1,225$ g pro die = 9 pCt. N-Verlust.

Zu diesen Fällen bemerkt M.: „Der Stickstoff und die Phosphorsäure des Kothes befindet sich in normalen Grenzen, ein Beweis guter Assimilation. Harnstickstoff und P_2O_5 entsprechen beinahe den durch die Nahrung eingeführten Mengen. Im Allgemeinen betrachtet befindet sich also der Organismus im Gleichgewicht oder sogar leichten Ansatz. Die organische P_2O_5 ist vermehrt, was eine Zersetzung der Nucleoproteine bedingt, wobei aber die Reconstitutionsmöglichkeit nicht ausgeschlossen ist.“

Stellen wir aber die beiden Perioden einander gegenüber, so können wir keinen besonderen Unterschied wahrnehmen, insbesondere bei Berücksichtigung der Mitulescu'schen Zahlen. Es darf uns das nicht wundern, denn, soweit das die kurzen Krankheitsnotizen erschen lassen, unterscheiden sich die Kranken der beiden Kategorien in Bezug auf den anatomischen Befund nur sehr wenig.

| N | | | Organ-P. pro die | |
|----------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|-------|
| A. Evolutionsperiode | | B. Stillstandsperiode | A. | B. |
| 1. Fall | $+ 1,41$ (corr. $- 1,68$) g | $+ 1,450$ (corr. $+ 1,451$) g | 0,080 | 0,099 |
| 2. „ | $- 4,19$ („ $- 5,29$) g | $- 0,381$ („ $- 0,171$) g | 0,081 | 0,104 |
| 3. „ | $+ 3,13$ („ $+ 2,71$) g | $+ 1,335$ („ $+ 2,436$) g | — | — |

Wie schon erwähnt, resultirt die stärkste negative Bilanz (Evolutionsperiode, Fall 2) nicht so sehr aus vermehrter Zersetzung als aus verschlechterter Ausnützung. Die Werthe für den organischen Phosphor sind in der Stillstandsperiode sogar grösser als in dem Evolutionsstadium. Daraus scheint hervorzugehen, dass in dieser Zeit, trotz fortbestehenden Zerfalles, gleichzeitig Regeneration möglich ist. M. glaubt, dass Gewöhnung an die Gifte hierfür maassgebend sei.

Auf die übrigen Fälle M.'s wollen wir später eingehen.

Schliesslich wäre noch zu erwähnen ein Versuch von Mircoli und Soleri²⁾ aus der Klinik Maragliano's.

Mircoli und Soleri ernährten einen fieberfreien Tuberculösen, dessen Körpergewicht innerhalb Jahresfrist um 10 Kilo gesunken war,

1) Laut brieflicher Mittheilung des Autors.

2) Mircoli und Soleri, Ueber den Stoffwechsel bei Tuberculösen. Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 34, 35.

zunächst 8 Tage sehr reichlich (ca. 50 Calorien pro Kilo mit ca. 29 g! N), ohne ihn gleichzeitig mit Serum zu behandeln. Die Nahrungsaufnahme war der Appetenz des Kranken überlassen, wurde aber controlirt und nach theilweisen eigenen Analysen berechnet. Es ergab sich dabei trotz reichlicher Zufuhr im Ganzen nur ein N-Ansatz von 3,44 g. In einer zweiten anschliessenden, ebenfalls 8 tägigen Versuchsperiode wurde unter nahezu gleicher Ernährung infolge gleichzeitiger Behandlung mit Maragliano's Serum nach M. und S. im Ganzen ein Ansatz von 14 recte von 24 g N erzielt¹⁾. Sollte sich ein gleich epochemachendes Resultat bei Wiederholungen dieses Versuches wieder ergeben, was nun zu wünschen wäre, so wäre die antitoxische Eigenschaft des Maragliano'schen Tuberculoseserums und damit auch der toxische Eiweisszerfall bei der Tuberculose in glänzender Weise bewiesen. Vorläufig aber steht der Versuch vereinzelt da und nöthigt deshalb zu einer gewissen Zurückhaltung. Der N-Verlust im Koth betrug in beiden Perioden ca. 8 pCt.

Thierversuche. Es interessirt hier natürlich nicht die morphologische Wirkung, sondern die Beeinflussung des Stoffwechsels durch injectirte Tuberkelbacillen.

Mafucci²⁾ beobachtete nach subcutaner Einverleibung von Culturen verschiedenen Alters, die durch fractionirtes Sterilisiren abgetödtet waren, bei Meerschweinchen, ohne dass Knötchenbildung auftrat, das Einsetzen eines Marasmus, der allmählig innerhalb 1—6 Monaten zum Tode führte. Als Ursache sieht er toxische Substanzen an, die in den Bacillen enthalten und im Laufe der Zeit aus ihnen frei werden.

In Masur's³⁾ Experimenten, bei denen die Tödtung der Bacillen, die aber vorher von äusserlich anhaftenden Producten möglichst durch Waschen gereinigt waren, bei 115° (5 Minuten) erfolgte, blieben die Thiere (Kaninchen) trotz intravenöser Injection und obwohl fast in sämmtlichen Fällen typische Knötchen aufgetreten waren, am Leben. Ebenso führte bei den Versuchen von Straus und Gamaleia⁴⁾ der umgekehrte Modus, die Einverleibung der Stoffwechselproducte (abfiltrirte Bouillon von Tuberkelbacillenculturen), nicht zum Tode der Kaninchen, sondern es kam nur zu vorübergehender, kurz anhaltender Gewichtsabnahme. Bei Injection abgetödteter Bacillen machten jedoch Strauss und Gamaleia, wenn sie nicht zu kleine Dosen wählten, die gleiche

1) Einnahmen: 230,49 g N

Ausgaben: 206,30 g N (188,40 + 17,90)

Rest: 24,19

2) Mafucci, Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1890. N. 26.

3) Masur, Zur Kenntniss von der Wirkung todter Tuberkelbacillen. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. XVI. S. 256. 1894.

4) l. c.

Erfahrung wie Mafucci. Die Thiere gingen unter mehr oder weniger rasch fortschreitender Kachexie in 3 Wochen bis 3 Monaten marastisch zu Grunde. Im Allgemeinen ergaben also diese Experimente, dass den todtten Bacillen eine Substanz innewohnt, welche, in Freiheit gelangend, toxische Wirkung auf den Organismus ausübt, während die in vitro erzeugten Stoffwechselproducte, die Ptomaine und Toxalbumine, nicht sehr giftig zu sein scheinen. Letztere erzeugen nach Hammerschlag, welcher aus ihnen ein Toxalbumin darstellen konnte, bei Kaninchen Temperatursteigerung, und diese wird wohl auch der Grund der oben erwähnten vorübergehenden Gewichtsabnahme sein.

Da nun bewiesenermaassen auch innerhalb des menschlichen, von Tuberculose befallenen Organismus nicht bloss ein Wachsen, sondern auch ein Zugrundegehen von Tuberkelbacillen vor sich geht, so liegt es nahe, die im Experimente mit abgetödteten Bacillen gewonnenen Resultate zur Erklärung der am Tuberculösen sich abspielenden Veränderungen, insbesondere der fast ausnahmslos zu sehenden Gewichtseinbusse heranzuziehen.

Leider hat man bisher keinen Versuch unternommen, um die Wirkung todtter Tuberkelbacillen auf den Stoffwechsel am Thiere genauer zu prüfen. Ueber die Stoffwechselverhältnisse unter dem Einflusse lebender Bacillen, also nach Injection von TB., liegen nur 3 Versuche, herrührend von J. Mitulescu¹⁾, vor.

Dieselben ergaben, dass 9—10 Wochen nach Einspritzung von Tbc in die rechte Lunge (Kaninchen) die Nahrungsaufnahme sinkt und das Körpergewicht heruntergeht, während die N-Bilanz gleichzeitig eine negative wird. In allen Fällen trat anfänglich, obwohl die Thiere bereits inficirt waren, noch eine gar nicht unerhebliche Gewichtszunahme ein, so bei Kaninchen I von 1650—1790 g, Kaninchen II von 1665—1780 g, Kaninchen III von 1510—1578 g.

Auch bei diesen Versuchen vermisst man wieder jegliche Angabe über die Körpertemperatur, so dass es also nicht möglich ist, zu trennen zwischen fieberlosem und ev. febrilem Zustand.

Wie man sieht, habe ich, um einen vollständigeren Einblick in die Eiweisszersetzung zu bekommen, nicht blos die ad bloc angestellten Versuche berücksichtigt, sondern auch solche herangezogen, die zu anderen Zwecken unternommen und von den betreffenden Forschern anderweitig verwerthet wurden. Man wird dieses Vorgehen um so mehr gerechtfertigt finden, als gerade letztere Versuche zum Theil sehr exact gearbeitet sind.

„Anfangsstadien“ betrifft keiner der untersuchten Fälle, sondern sämtliche waren schon sehr deutlich physikalisch nachweisbar, meist waren beide Oberlappen in ziemlicher Ausdehnung infiltrirt, in zwei Fällen waren bereits Cavernensymptome vorhanden. Jedenfalls aber bestand zur Zeit der Untersuchung in keinem Falle Fieber.

1) Centralbl. f. innere Medicin. 1902. No. 43.

Sehen wir von den Finkler-Lichtenfeld'schen Fällen zunächst ab, so erhalten wir folgende Übersichtstabelle:

| Autor | des Patienten | | Mittlere tagl. Calorienzufuhr | | | Mittlere tägliche N-Bilanz in gr | Bemerkungen |
|------------------|---------------|------------------------------|-------------------------------|----------|------------------------|----------------------------------|---|
| | Alter | Geschlecht Gewicht (Kilo) | Gesamt | pro Kilo | Davon p/ct ausliw. als | | |
| Klemperer . . . | 27 | m. 48 | 2080 | 43 | 20 | + 1,25 | — |
| Klemperer . . . | 18 1/2 | m. 52 | 2000 | 38 | 22 | + 0,59 | — |
| Klemperer . . . | 40 | ? 68 | 2360 | 35 | 19 | + 3,97 | Gewichtszunahme von 4 Kilo in 12 Wochen |
| Klemperer . . . | 31 | ? 55 | 2090 | 38 | 20 | + 3,23 | Gewichtszunahme von 4 Kilo in 6 Wochen |
| Albu | 11 | w 29 | 1390 | 48 | 20 | + 1,35 | Vorgeschrittene Phthase mit Cavernen |
| Blumenfeld | 17 | w. 37 | 2000 | 54 | 16 | + 1,80 | |
| Blumenfeld . . . | 42 | w 56 | 2750 | 49 | 18 | + 1,27 | |
| Ott | 25 | m 47 | 1850 | 40 | 24 | 0,05 | |
| Mitulescu . . . | 27 | m. ? | 1800 | ? | 21 | — 0,42 | |
| Mitulescu . . . | 49 | m. ? | 1580 | ? | 22 | — 1,32 | Schlechte Ausnutzung |
| Mitulescu . . . | 19 | w 67 | 1700 | 25 | 23 | + 0,55 | — |
| Mitulescu . . . | 57 | m ? | 1370 | ? | 29 | + 0,29 | |
| Mitulescu . . . | 36 | m ? | 1453 | ? | 21 | — 0,04 | |
| Mitulescu . . . | 14 | w. 52 | 1720 | 33 | 20 | + 0,61 | |
| Mircou Soleri A | ? | m. 77 | 3880 | 50 | 20 | + 0,43 | Ohne Heilserum |
| Mircou Soleri B | | 78 | 3860 | 50 | 20 | + 3,00 | Mit „ |

Ein Blick auf die Tabelle ergibt als niederste Bilanz — 1,32, als höchste + 3,97, und wenn wir noch Finkler-Lichtenfeld's Durchschnittszahl — die übrigens, nachdem sie auf anderem Wege gewonnen ist, nicht ganz unbedingt zum Vergleiche herangezogen werden kann — hersetzen wollen, + 5,8 g N pro Tag.

Der Calorienbedarf war in allen Fällen gedeckt, in den meisten überreich, in den Fällen Mitulescu's, wie es scheint, knapp. Aus letzterem Grunde sehen wir wohl in seinem Versuche ein Vergehen zu denen der anderen Autoren die relativ stärksten Ausschläge nach unten bzw. geringsten nach oben. Wenn wir bedenken, dass die meisten untersuchten Patienten in ihrem Ernährungszustand bereits mehr oder weniger stark heruntergekommen waren, so kommt man unwillkürlich zu der von Klemperer ausgesprochenen Ansicht, dass in gewissen Fällen, nämlich in jenen, wo trotz reichlicher Nahrungszufuhr nur ein unbedeutender oder gar kein Ansatz erfolgt, ein toxischer Eiweisszerfall vorliegen müsse. Beweisend sind jedoch, wenn man nur die Gesamt-N-Resorption (Darm- und -Aussuhr im Harn berücksichtigt, nur die Fälle mit neg. Over-Bilanz. Ich glaube nach den an der Hand der einzelnen angegebenen Darlegungen berechtigt zu sein vermehrte N-Aussuhr für denselben namhaft machen zu dürfen. Gross war das N-Deficit jedoch auch in diesen wenigen Fällen nicht. Und das ist wohl auch der Grund warum dasselbe in den meisten Fällen nicht offenkundig wird. Es

unendlich schwer, bei der Kleinheit des toxischen Eiweisszerfalles einerseits und bei der nicht unbedeutenden Fehlerquelle andererseits, die sich aus der Inconstanz in der Zusammensetzung, insbesondere im N-Gehalte der Nahrungsmittel ergibt, sicheren Aufschluss zu erhalten. Die Fälle mit N-Gleichgewicht sprachen nur in dem Sinne, dass trotz reichlichsten Angebotes kein Ansatz erfolgte, ohne dass deswegen gerade Organeisweiss abgegeben, bzw. zerstört worden wäre.

Nun hat aber Mitulescu auch den organischen Phosphor bestimmt, dessen Menge nach seiner Ansicht, wenn auch nicht zahlenmässig, so doch qualitativ anzeigt, ob Organeisweiss zu Verlust ging. Die Analysen ergaben in sämtlichen Fällen der Norm gegenüber eine Zunahme um 60—100 pCt. Damit scheint in der That der Beweis geliefert, dass auch in den Fällen mit positiver N-Bilanz eine vermehrte Zerstörung von Organeisweiss statt hat. Die Regeneration ist aber nicht gehemmt, sondern aus dem Nahrungseisweiss wird, soweit das die Genauigkeit der Versuche zu schliessen gestattet, immerhin genug Material zurückbehalten, um die Verluste wieder auszugleichen.

In einem Theile der Fälle sehen wir aber noch mehr als Ausgleich der täglichen N-Verluste, wir sehen nicht blos N-Ersatz, sondern deutlichen N-Ansatz. Möglich ist, dass, wie Mitulescu meint, allmählich eine gewisse Gewöhnung an die Gifte, die von den tuberculösen Herden ausgehen, eintritt, und dass die vorher in ihrer Regeneration geschwächten Zellen allmählich trotz Fortdauer der Giftzufuhr wieder anfangen, sich zu erneuern und anzureichern. Noch wahrscheinlicher ist mir, dass zu diesen Zeiten weniger Gift von den Bildungsstätten aus resorbiert wird, sei es, dass weniger producirt, sei es, dass Abfuhr nach Aussen, sei es, dass intensiverer Abschluss durch fibrose Umschliessung eintritt. Der Endeffect ist ein „Reconvalescenz-“ bzw. „Heilungsstadium“ für den Gesamtorganismus. Der Kranke lebt aufs Neue auf, er erholt sich, das Körpergewicht steigt. So ist in der Tabelle S. 290 in derartigen Fällen eine Gewichtszunahme von 4 kg in 6, in einem anderen Falle in 12 Wochen notirt.

Ähnliches ergeben einige weitere Beobachtungen Klemperer's, die noch angereicht werden sollen:

L., 23 J., „mittlere Phthise“, schied bei Zufuhr von
 2850 Cal. mit 19,2 g N,
 (ca. 56 Cal. pro Kilo) 149,6 g Fett,
 235,4 g Kohlehydrate

Der 10—12 g N pro Tag aus \approx \pm 6—7 g N \approx 36—40 gr. Eiweiss

Sein Gewicht stieg von 56 Kilo auf 65,5 Kilo \approx \pm 9,5 Kilo.

Pat. M., 32 J., „mittlere Phthise“ bei gleicher Zufuhr 13—15 g N \approx \pm ca.
 5 g N \approx \pm ca. 31 g Eiweiss.

Sein Gewicht stieg in 6 Wochen um 5,5 Kilo.

Das sind die Vorgänge in den Zeiten der Besserung, event. der Heilung. Gewichtszunahmen, wie sie oben aufgeführt sind, stehen noch lange nicht das Extrem dar; jede Heilanstalt wird Patienten nennen

können, die 20, ja 25 kg zunehmen. Natürlich handelt es sich dabei nicht bloss um Eiweiss, sondern hauptsächlich auch um Fettansatz.

Ordnet man die Tabelle S. 290 nach dem Alter der Patienten, so ergibt sich ziemlich einwandsfrei, dass — zunächst ganz wider Erwarten — gerade in höheren Jahren ein besserer Eiweissansatz erzielt wird, als in jugendlichen. Es hängt dies wohl damit zusammen, dass im Allgemeinen die Tuberculose gerade in jüngeren Jahren schlimmer verläuft als später, dass insbesondere cirrhotische Abkapselung der Krankheitsherde dort viel weniger ausgesprochen zu sein pflegt, wodurch der Resorption der Protoplasmagifte weniger im Wege steht. Auch dieser Umstand spricht im Sinne eines toxischen Eiweisszerfalles.

Ordnen wir sie schliesslich nach der Calorienzufuhr, so stellt sich heraus, dass diese im Allgemeinen, wenn nur überhaupt der Calorienbedarf gedeckt ist, ziemlich belanglos ist für die Eiweisszersetzung.

Damit möchte ich aber durchaus nicht behaupten, dass es nicht nöthig sei, einem Phthisiker so viel als möglich beizubringen. Denn die Erfahrung, welche den Werth kurz dauernder Experimente weit übertrifft, zeigt über allen Zweifel sicher, dass es am ehesten glückt, Stillstand oder Heilung herbeizuführen, wenn es gelingt, den Ernährungszustand durch reichliche Zufuhr möglichst zu heben. Dass dazu gerade eine Steigerung des Gesamt-Calorienbedürfnisses des Gesunden um 31 pCt. und der N-Menge um 50 pCt. nöthig ist, wie Mircoli und Soleri für die „reine apyretische und durch starke Infection ausgezeichnete Tuberculose“ gefunden haben wollen, erscheint nicht wahrscheinlich. Wie viel nöthig ist, dürfte von individuellen Verhältnissen abhängen. Dettweiler¹⁾ führt als Beispiele an:

1. Fieberfreier Phthisiker, ein im Ganzen guter Esser, 62,5 Kilo Kg.:

152 g Eiweiss, 147 g Fett, 285 g Kohlehydrate = 3394 Cal. = 54 Cal. pro Kilo. Gewichtszunahme in 4 Wochen 3 Kilo.

2. Miss D., fieberfrei, isst ungern, 58 Kilo Kg.:

125 g Eiweiss, 102 g Fett, 195 g Kohlehydrate = 2551 Cal. = 44 Cal. pro Kilo. Gewichtszunahme in 3 Wochen 4 Kilo.

3. Arbeiter, fieberfrei (Ruppertshain):

78 g Eiweiss, 97 g Fett, 238 g Kohlehydrate = 2930 Cal.

Wie weit man unter Umständen in der Zufuhr gehen kann, (ob soll, bleibt dahingestellt), geht aus einer Berechnung von Werner über die Kost der Heilstätte Grabowsee hervor. Danach traf auf den Patienten durchschnittlich täglich

268 g Eiweiss = 43 g N, 228 g Fett, 488 g Kohlehydrate = 5780 Cal.!

Der Effect forcirter Ernährung ist, soviel dürfte aus obigen Untersuchungen sicher hervorgehen, nicht so sehr Ansatz von Eiweiss, wenigstens nicht jeder Zeit, sondern hauptsächlich Ansatz von Fett. Zum greifbaren Eiweissansatz kommt es meines Erachtens erst, wenn es dem

1) l. c.

n besser geht, in der Zeit, wo die Regeneration nicht durch u. s. w. gestört wird.

ist aber jeder und selbst der kleinste Ansatz von Eiweiss in der odiaetetik zu schätzen. Die Zufuhr möglichst grosser Energie-

leitet sich aus der Beobachtung ab, dass unter den Lungen- und diejenigen, welche mit gutem Appetit gesegnet sind, die meisten zur Genesung haben. Es ist immerhin denkbar, dass, wenn nicht viel, so doch immer um so mehr Eiweiss angesetzt wird, je mehr der Zufuhr enthalten ist. Die vorliegenden Versuche geben, wie t. dafür allerdings keinen positiven Anhaltspunkt.

Es also gewisse reciproke Beziehungen zwischen Ernährung und Sanbahnung bestehen, möchte ich nicht leugnen. Aber soviel

mir festzustehen, dass ebenso, wie der Abbau des Eiweisses sich in afebrilen Zustände der Phthise — abgesehen von Endstadien,

anderem Grunde ebenfalls afebril verlaufen können — meist nur latent, fast unmerklich vollzieht, auch der Aufbau, der Wieder-

selbst bei günstigen äusseren Bedingungen in gewissen Zeiten sserordentlich schwer vor sich geht. Der Tropfen höhlt den Stein!

Wenn wir nur so viel durch Ernährung erreichen, dass wir grössere Verluste trotz Toxinwirkung vermeiden, so ist damit schon viel

en. Wenn ein Kranker pro Tag nur 0,1 g N mehr abgibt als aufnimmt, so macht das im Jahre $36,5 \text{ g N} = 1073 \text{ g Muskel-}$

Wir sehen also, dass der tägliche Verlust gar nicht gross n braucht, um mit der Zeit einen in die Augen fallenden

id des Fleisches hervorzurufen. In Wirklichkeit verläuft der s natürlich nicht so gleichmässig, sondern man wird sich vor-

en haben, dass an einem Tage mehr, an einem andern weniger Eiweiss zerfällt, abhängig von dem Uebertritt giftartiger Substanzen

Kreislauf.

s interessirt schliesslich noch, ob etwa die Wage im Stande ist, ansatz anzuzeigen. Greifen wir den gut beobachteten Fall

infeld's heraus: Es kam in 17 Tagen zu einem Ansatz von $632 \text{ g N} = 632 \text{ g Muskelfleisch}$. Das Körpergewicht betrug am Be-

les Versuches 56,15 kg, am Schlusse 56,24 = + 90 g Differenz, eine viel kleinere Zahl, als sich aus der Berechnung des nicht

erschienenen N ergibt. Ähnliches ergeben auch die übrigen Ver- in denen Gewichtsangaben vorhanden sind. Auch in den Massen-

en von Finkler und Lichtenfelt wurde „mehr Eiweiss im angesetzt, als der beobachteten Gewichtszunahme entsprach“.

tzgenannten Autoren schliessen hieraus mit Recht, „dass eine tive Verbesserung des Ernährungszustandes erreicht wurde, eine

ische Bereicherung der Zellen an Eiweiss“. Hieraus ergibt sich ne Wasserabgabe seitens des Körpers, oder mit anderen Worten

it der Eiweissverarmung ist der Körper wasserreicher geworden. hen also, dass weder Abgabe noch Ansatz von Eiweiss durch die tsverhältnisse richtig zum Ausdruck kommt, sondern dass beides

durch den entsprechend wechselnden Wassergehalt der Organe, wenigstens in den beobachteten Grenzen, verdeckt bleibt.

Als Resumé dieses Capitels können wir die These aufstellen, dass nach den Ergebnissen der Stoffwechselbeobachtungen bei manchen Phthisen, oder richtiger wohl, bei allen Phthisen zu gewissen Zeiten — abhängig von Production und Resorption giftiger Substanzen aus den tuberculösen Herden — eine pathologische Steigerung der Eiweisszersetzung im Sinne des toxischen Eiweisszerfalles vorkommt.

2. Febriler Zustand.

a) Spontan-Fieber.

„Von allen Gefahren, die den Lungenkranken bedrohen, ist das Fieber die schwerste, es versetzt ihm am häufigsten den Todesstoss.“ (Dettweiler.)

Beim Fieber der Tuberculösen kann man bekanntlich verschiedene Typen beobachten. Die wichtigsten sind folgende:

1. Geringe abendliche Temperaturerhebungen, mit oder ohne gleichzeitig, jedoch nicht bis zu febriler Höhe gesteigerter Morgentemperatur; seltener: umgekehrter Typus — leichtes hectisches Fieber.

2. Remittirendes Fieber, mit Morgentemperaturen von 38.5—38.8 und abendlicher Exacerbation bis 40° und darüber; sehr häufig mit umgekehrtem Typus.

3. Intermittirendes Fieber, das man auch als schwere Febris hectica bezeichnet.

Der erste Typus findet sich hauptsächlich im Anfange oder bei Nachschüben, der zweite bei der tuberculösen Pneumonie, der dritte bei den sogenannten „Mischinfectionen“, also ganz besonders, aber nicht ausschliesslich, in Spätstadien. Während der erstere den Kranken subjectiv und objectiv oft nur sehr gering oder fast gar nicht berührt, und nur ausnahmsweise tiefere Furchen eingräbt, fallen die Patienten der zweiten und dritten Kategorie in das Contingent der Schwerkranken. Während bei ersteren der Appetit oft gar nicht gestört ist, liegt die Nahrungsaufnahme bei letzteren meist äusserst darnieder, und gelingt es oft auch nicht der geübtesten Suggestion und den auserlesensten Gerichten ihren unüberwindlichen Widerwillen gegen das Essen zu besiegen.

Aus diesen Vorbemerkungen geht hervor, dass es angezeigt sein dürfte, bei der Beurtheilung des Stoffwechsels der „fieberkranken“ Tuberculösen auf die Art des Fiebers Rücksicht zu nehmen. Nach den Erfahrungen, die man bei Stoffwechseluntersuchungen an Fieberkranken gemacht hat, ist es ferner auch nicht gleichgültig, ob man in den ersten Tagen des Fiebers untersucht, oder nachdem bereits längere Zeit hindurch Fieber bestanden hatte. Die Zersetzungen sind anfänglich grösser, um allmählich immer kleiner zu werden, trotz Fortbestehens der Temperatursteigerung.

Auch das kann einen Einfluss auf die Verbrennungen haben, ob das Fieber langsam oder rasch ansteigt, ob es nur ein paar Stunden oder fast den ganzen Tag anhält, ob es mit Schüttelfrost verbunden ist oder fast unmerklich verläuft.

Wenn auch die Oxydationsvorgänge im Fieber, gleichgültig aus welcher Ursache letzteres entstand, gesteigert sind, bei manchen Krankheiten mehr, bei anderen weniger, so müssen wir uns doch immer darüber klar sein, dass von der Erhöhung der Verbrennungsprocesse allein sich niemals eine Temperatursteigerung ableiten lässt, sondern dass immer der Wärmeabgabe die ausschlaggebende Rolle zufallen muss. Denn sonst müsste ein stärkerer Esser im Allgemeinen eine höhere Temperatur haben, als einer, der mit weniger Nahrung halt. In gleichem Sinne würde körperliche Arbeit wirken. Auch das Carcinom mit erhöhtem Eiweisszerfalle ist ein Beispiel dafür, dass durch Steigerung der Verbrennung allein die Temperatur nicht steigt.

In der That lehrt die calorimetrische Beobachtung, dass im Fieber die Wärmeabgabe geändert ist, dass namentlich zur Zeit des Temperaturanstieges Wärme aufgespeichert wird, während umgekehrt der Temperaturabfall durch eine vermehrte Wärmeabgabe eingeleitet wird. Dass zum Zustandekommen der Temperatursteigerung eine Vermehrung der Verbrennungsprocesse als unterstützendes Moment beiträgt, ist natürlich zuzugeben. Die Erhöhung der Oxydation im Fieber betrifft aber nur das Eiweiss, während von Fett nur dann ebenfalls mehr verbrannt wird, wenn durch Schüttelfrost, Jactationen, vermehrte Respirations- und Herzthätigkeit eine wesentliche Steigerung der Arbeitsleistung verschiedener Muskelsysteme ausgelöst wird. Wenn wir von letzteren Momenten, die gewöhnlich nicht sehr in die Waagschale fallen, absehen, so können wir sagen, dass die Fettzersetzung vom Fieber nicht berührt wird. Sie läuft fort wie an den afebrilen Tagen, wird nicht höher, aber auch nicht geringer, denn es wird nicht etwa um den isodynamen Werth des mehr verbrennenden Eiweisses weniger Fett oxydirt. In letzterem Falle bliebe ja die Oxydationsgrösse gleich und läge nur eine Verschiebung der Zersetzungen vor, was aber nicht der Fall ist. Je mehr Eiweiss im Fieber zerlegt wird, um so mehr ändert sich die procentische Zusammensetzung des Körpers in dem Sinne, dass, wie schon Senator feststellte, der Körper armer an Eiweiss und relativ reicher an Fett wird.

Wenn wir daher bei einem Fieberkranken nicht bloss die Muskulatur, sondern auch das Fettpolster schwinden sehen, so ist dieses Ereigniss nicht dem Fieber an sich, sondern der mit letzterem Laufiz verbundenen zu geringen Nahrungsaufnahme zuzuschreiben. Aber auch das Organ-Eiweiss wird im Fieber m. E. zum grosseren Theile, wie schon angedeutet, nicht infolge der toxischen Producte der Fiebererzeuger in erhöhtem Maasse zerstört, sondern ebenfalls infolge der mit dem Fieber gewöhnlich verbundenen Unterernährung. Warum gerade Eiweiss und nicht Fett in vermehrter Menge in diesem Falle zersetzt wird, wissen wir nicht. Das Fett, und insbesondere das in den Fettdepots liegende,

noch nicht in Circulation befindliche, wird, wie es scheint, nur durch eine Function geradezu specifisch in Anspruch genommen, das ist die Muskelthätigkeit. Dagegen führt die Weglassung von Fett und namentlich von Kohlehydraten in der täglich zugeführten Nahrung ceteris paribus nicht nur zu einer erhöhten Zersetzung von Körperfett, sondern besonders von Eiweiss. Durch Zufuhr genügender Eiweissmengen [Bauer und Künstle¹⁾, Pipping²⁾, Weber³⁾], besser durch Kohlehydratzufuhr, wohl auch von Fett, kann man auch im Fieber die Abgabe von Organeiwiss beschränken. Dass man sie ganz verhüten kann, ist mir nach dem früher Gesagten (s. S. 258) nicht wahrscheinlich.

Welchen Einfluss hat das Fieber auf die Eiweisszersetzung?

a) 1. Typus.

Wir verfügen hier vor allem über sehr exacte Versuche von A. Ott⁴⁾.

I. Wir betrachten zunächst einen Fall, bei dem nur eine geringgradige Temperatursteigerung an den beiden ersten Versuchstagen zu beobachten war — hochliegende Morgentemperatur mit leicht febriler Steigerung (auf in maximo 37,8° C.) am Abend, während die beiden folgenden Tage normale Temperaturen aufwiesen.

26jähr. Kellner, mit Verdichtung der linken Lungenspitze, die in schnellem Fortschreiten begriffen war. Lag bereits seit 3 Wochen wegen Fieber zu Bett.
Körpergewicht zu Beginn des Versuches 61,6 Kilo,
„ am Schlusse des „ 61,8 „
+ 0,2 Kilo.

Temperatur:

| Zeit | 1. Versuchstag | 2. Versuchstag | 3. Versuchstag | 4. Versuchstag |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 7 Uhr | 37,1 | 37,0 | 36,6 | 36,5 |
| 9 „ | 37,0 | 37,2 | 36,7 | 36,9 |
| 11 „ | 37,5 | 37,4 | 36,9 | 37,5 |
| 1 „ | 37,5 | 37,4 | 37,0 | 37,1 |
| 3 „ | 37,6 | 37,7 | 37,3 | 37,0 |
| 5 „ | 37,4 | 37,7 | 37,2 | 37,6 |
| 7 „ | 37,5 | 37,8 | 37,3 | 36,9 |
| 9 „ | 37,8 | 37,7 | 37,4 | 36,9 |

Versuchsdauer: 2 Vorbereitungs-, 4 Untersuchungstage.

1) Bauer und Künstle, Ueber den Einfluss antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz bei Fiebernden. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XXIV. H. 1.
2) Pipping, Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. II. 1891.
3) S. Weber, Versuche über die künstliche Einschränkung des Eiweissumsatzes bei einem fiebernden Hammel. Arch. f. exp. Path. 47. Bd. S. 19.
4) A. Ott, Zur Kenntniss des Kalk- und Magnesiastoffwechsels beim Phthisiker. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 70. S. 582.

Einnahmen pro die:

24,91 N
aus N-freier Subst.

= ca. 638 Cal.
= „ 1815 „

8,03 g CaO,
0,64 g MgO.

2453 Cal.
= 40 „ pro Kilo.

Cal. $\frac{\text{N-frei}}{\text{N}}$ = 2,8.

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 ccm Milch
100 g Plasmon
100 g Zwieback
50 g Butter
175 ccm Rothwein
500 „ Wasser

= ca.

156 g Eiweiss = 638 Cal.
= 26 pCt.
176 g Kohlehydrate = 722 Cal.
= 29 pCt.
118 g Fett = 1093 Cal.
= 45 pCt.

Ausgaben und Bilanz:

| Menge | H a r n | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz | Ca O | | Mg O | | Bemerkungen. |
|------------|------------|-------|-----------|------------------|--------------|----------|-------|-------|-------|------|-----------------|
| | Spec. gew. | N-gr | | | | | Harn | Koth | Harn | Koth | |
| 180 1026 | | 21,35 | 3,02 | 24,37 | 24,47 | + 0,10 | 0,338 | — | 0,166 | — | Einn. 24,09 CaO |
| 270 1025 | | 22,73 | 3,02 | 25,75 | 24,91 | — 0,84 | 0,370 | — | 0,139 | — | Ausg. 23,35 „ |
| 310 1024,5 | | 23,14 | 3,02 | 26,16 | 24,91 | — 1,25 | 0,366 | — | 0,148 | — | = + 0,74 CaO |
| 330 1024 | | 22,48 | 3,02 | 25,50 | 24,91 | — 0,59 | 0,365 | — | 0,158 | — | Einn. 1,92 MgO |
| | | | | | | | | | | | Ausg. 1,78 „ |
| | | | | | | | | | | | = + 0,19 MgO |
| Summa | | 89,70 | 12,08 | 101,78 | 99,20 | — 2,58 | 1,439 | 21,91 | 0,611 | 1,12 | |
| el pro die | | 22,42 | 3,02 | 25,45 | 24,3 | — 0,65 | 7,78 | | 0,58 | | |

N-Verlust im Koth = ca. 13,5 pCt.

Der Versuch ergibt also eine Unterbilanz, zwar nicht hoch, aber merhin bemerklich, im Ganzen — 2,58 g N, i. e. pro die 0,65 g. Wenn wir den Ursachen nach, so fällt sofort die hohe N-Zahl des Urthums auf, in 4 Tagen 12,08 g, das entspricht einem Verluste von 13,5 pCt. N. während wir sonst bei annähernd gleicher Ernährung aufhören stossen werden, die höchstens die Hälfte dieses Werthes ausmachen. Also wieder ein Fall mit schlechter Ausnützung der Nahrung!

Dass hierfür die minimale Temperatursteigerung nicht verantwortlich machen ist, bedarf keiner Erörterung. Man muss vielmehr daran denken, dass vielleicht eine complicirende Darmerkrankung vorlag, bezw. eventuell die Erkrankung der Lunge complicirte.

II. Der nächste Fall betrifft einen 24-jährigen Böttcher mit Infiltration des rechten Oberlappens, liegt bereits seit 14 Tagen zu Bett

wegen Fiebers⁴. Es handelt sich, was letzteres anlangt, wie ersichtlich, um leichte abendliche Steigerungen bis zu 38,4° C.

Körpergewicht bei Beginn 50,7 Kilo

" " Schluss 51,1 "

+ 0,4 Kilo

Temperatur:

| Zeit | 1. Versuchs- tag | 2. Versuchs- tag | 3. Versuchs- tag |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 6 Uhr | 36,6 | 37,0 | 36,3 |
| 9 " | 31,1 | 36,5 | 36,2 |
| 12 " | 37,2 | 36,8 | 37,2 |
| 3 " | 38,0 | 38,1 | 37,6 |
| 6 " | 38,2 | 38,4 | 38,0 |
| 9 " | 38,4 | 38,1 | 38,4 |

Versuchsdauer: 2 Vorbereitungs-, 3 Untersuchungstage.

Einnahmen pro die:

23,41 g N = ca. 600 Cal. } = 2204 Cal.
 aus N-freier Subst. = ca. 1604 " } = 43 " pro Kilo
 CaO = 6,193 g

$$\text{Cal.} \frac{\text{N-frei}}{\text{N}} = 2,7$$

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 ccm Milch } 146 g Eiweiss = 594 Cal.
 120 g Plasmon } = 27 pCt.
 100 g Zwieback } = ca. 153 g KH = 630 "
 50 g Butter } = 29 "
 150 ccm Weisswein } 105 g Fett = 980 "
 500 ccm Wasser } = 44 "

Ausgaben und Bilanz:

| Versuchstag | Harn | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz | CaO | | | |
|----------------|-------|---------------|-------|-----------|---------------------|--------------|----------|-------|-------|----------------|--------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | | Harn | Koth | Harn + Koth | Bilanz |
| 1. | 1340 | 1023 | 22,47 | 1,44 | 23,91 | 23,41 | - 0,50 | 0,286 | - | - | - |
| 2. | 1680 | 1017 | 21,97 | 1,44 | 23,41 | 23,41 | ± 0,00 | 0,310 | - | - | - |
| 3. | 1560 | 1021 | 22,93 | 1,44 | 24,37 | 23,41 | - 0,96 | 0,273 | - | - | - |
| Summa | | | 67,37 | 4,32 | 71,69 | 70,23 | - 1,46 | 0,869 | 15,59 | 16,46 | + 2,12 |
| Mittel pro die | | | 22,46 | 1,44 | 23,89 | 23,41 | - 0,49 | | | | |

(N-Verlust im Koth ca. 6,1 pCt.)

Auch dieser Versuch schliesst mit einer geringen Minus-Bilanz ab, von pro Tag circa $\frac{1}{2}$ g N. Die N-Ausnützung war bedeutend besser (1 pCt. Verlust), als im vorausgehenden Falle, und um so bedeutender ist die Mehrausgabe von N ins Gewicht.

III. Ein Fall, an dem Ott¹⁾ die Frage nach der eiweissparenden Wirkung des Alkohols im Fieber mit Erfolg zu lösen versuchte, zeigt nur leicht erhöhte Morgen- und Abendtemperaturen. (Aftermessung!)

1,68 m grosser, ziemlich fettarmer Kranker (Weinarbeiter) von 57 Kilo Körpergewicht. Ausgeprägte Verdichtung des rechten Oberlappens. Spärliche Tuberkelcillen. Seit 3 Wochen Fieber. (Morgens 37,7—38,0, Abends 38,1—38,6 in ano.)

Dauer des Versuches im Ganzen 12 Tage (drei 4tägige Perioden).

a) I. Versuchsperiode.

Einnahmen pro die:

$$\left. \begin{array}{l} 21,87 \text{ g N} \\ \text{aus N-freier Subst.} \end{array} \right\} \begin{array}{l} = \text{ca. } 560 \text{ Cal.} \\ = \text{,, } 2033 \text{ ,,} \end{array} \quad 2593 \text{ Cal.} = 45 \text{ Cal. pro Kilo}$$

$$\text{aus Eiweiss} = \text{ca. } 560 = 22 \text{ pCt.}$$

$$\text{,, KH} = \text{,, } 1172 = 45 \text{ ,,}$$

$$\text{,, Fett} = \text{,, } 861 = 33 \text{ ,,}$$

$$\text{Cal. } \frac{\text{N-frei}}{\text{N}} = 3,6$$

Zusammensetzung der Nahrung:

| | | | |
|-----------------------|---------|---------------|-------------|
| 2000 ccm Milch | } = ca. | 137 g Eiweiss | = 560 Cal. |
| 50 g Schinken | | | = 22 pCt. |
| 200 g Plasmonzwieback | | 286 g KH | = 1170 Cal. |
| 30 g Cacao | | | = 45 pCt. |
| 25 g Zucker | | 93 g Fett | = 861 Cal. |
| 100 g " | | | = 33 pCt. |

b) II. Versuchsperiode.

Einnahmen: Vom 2. (6.) Versuchstage ab kam andere Milch zur Verwendung, welche einen etwas niedrigeren N-Gehalt hatte.

Die in der I. Versuchs-Periode gegebenen 100 g Zucker wurden durch 60 g Alkohol in Form von 170 g Cognac (35 pCt.) ersetzt.

Im Uebrigen blieb alles gleich.

c) III. Versuchsperiode.

Unterscheidet sich von den beiden vorigen dadurch, dass 410 Calorien, welche in Periode I durch Zucker, in Periode II durch Alkohol präsentirt waren, in der Nahrung weggelassen wurden.

1) Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Eiweissstoffwechsel bei Fiebernden. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 47. S. 267.

Ausgaben und Bilanz:

| Periode | Versuchstag | Harn | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | N der Nahrung | N-Bilanz | Sputum N-gr | Bemerkungen |
|---------|----------------|-------|--------------|-------|-----------|---------------------|------------------|----------|-------------|--|
| | | Menge | Spec. Gew | N-gr | | | | | | |
| I. | 1 | 1480 | 1019 | 19,32 | 2,05 | 21,37 | 21,87 | + 0,5 | 0,22 | Dieser Tag, als noch von der Ernährung am vorhergehenden Tage abhängig, wird bei der Berechnung weggelassen. |
| | 2 | 1150 | 1026 | 20,19 | 2,05 | 22,24 | 21,87 | - 0,37 | 0,22 | |
| | 3 | 1110 | 1027 | 19,93 | 2,05 | 21,98 | 21,87 | - 0,11 | 0,22 | |
| | 4 | 1200 | 1025 | 20,29 | 2,05 | 22,34 | 21,87 | - 0,47 | 0,22 | |
| | | Summa | | 60,41 | 6,15 | 66,56 | 65,61 | - 0,95 | 0,66 | N-Verlust im Koth 9,4 pCt |
| | Mittel pro die | | | 20,14 | 2,05 | 22,19 | 21,87 | - 0,32 | 0,22 | |
| II. | 5 | 1160 | 1025 | 19,29 | 2,42 | 21,71 | 21,84 | + 0,13 | 0,45 | N-Verlust im Koth 11,1 pCt. Von diesem Tage ab mit etw. Milch weniger N |
| | 6 | 1455 | 1022 | 19,88 | 2,42 | 22,30 | 21,78 | - 0,52 | 0,45 | |
| | 7 | 1150 | 1025 | 19,81 | 2,42 | 22,23 | 21,78 | - 0,45 | 0,45 | |
| | 8 | 1215 | 1024 | 19,43 | 2,42 | 21,85 | 21,78 | - 0,07 | 0,45 | |
| | | Summa | | 78,41 | 9,69 | 88,10 | 87,18 | - 0,92 | 1,81 | |
| | Mittel pro die | | | 19,60 | 2,42 | 22,02 | 21,79 | - 0,23 | 0,45 | |
| III. | 9 | 1200 | 1025 | 20,15 | 2,12 | 22,27 | 21,78 | - 0,49 | 0,40 | Dieser Tag, als noch von der Ernährung am vorhergehenden Tage abhängig, wird bei der Berechnung weggelassen. |
| | 10 | 1395 | 1022 | 21,06 | 2,12 | 23,18 | 21,78 | - 1,40 | 0,40 | |
| | 11 | 1150 | 1027 | 20,35 | 2,12 | 22,07 | 21,78 | - 1,23 | 0,40 | |
| | 12 | 1255 | 1026 | 20,70 | 2,12 | 22,82 | 21,78 | - 1,04 | 0,40 | |
| | | Summa | | 62,71 | 6,36 | 69,07 | 65,34 | - 3,73 | 1,20 | 1,40 N = 36 cal. N-Verlust im Koth 9,3 pCt |
| | Mittel pro die | | | 20,90 | 2,12 | 23,02 | 21,78 | - 1,24 | 0,40 | |

Sehen wir von der III. Periode ab, so besteht erstens kein Unterschied zwischen Periode I und II, was beweist, dass es in der Fütterung, durch eine in ihrem Verbrennungswerthe gleiche Menge von Alkohol an Stelle der weggelassenen Kohlehydrate, die Zersetzung nicht verändert zu erhalten, mit anderen Worten, dass der Alkohol nicht seinen calorischen Werthe eintrat. Den Schlussstein dieses Beweises bildet die III. Periode, wo auch der Alkohol weggelassen wurde. Das Resultat war eine Mehrzersetzung von Eiweiss, und zwar wurde dies durch den Wegfall von 100 Calorien — Fortia von Zucker bezw. Alkohol um 1 g N — ca. 26 Calorien erreicht. Es wurde also ungefähr 16 pCt — 6 pCt — der zugeführten Calorien durch Mehrzersetzung von Eiweiss gedeckt, ein Verlaufs, dass von dem Verhalten bei den Normgaben unter gleichen Bedingungen kaum abweichen dürfte.

Was die N-Ausscheidung sonst anlangt, so geht sie wiederum etwas über die Zufuhr hinaus, um circa 0,2 - 0,3 g pro die, also geringer als in den vorigen Versuchen, aber doch immerhin erkennbar. Die Ausnützung erreichte die oberste Grenze, die man eben noch als normal bezeichnen kann.

Es waren hier noch ein paar Fälle Klemperer's anzureihen, allein dieselben sind nicht gut zu verwerthen, da keine Kothanalysen gemacht wurden. Klemperer schloss aus denselben, dass bei diesen trotz des Fiebers eher weniger umgesetzt wurde, als bei Afebrilen und dass „in manchen Fällen das heftige Fieber den gefürchteten Einfluss auf die N-Umsetzung nicht besitzt“.

b) 2. Typus.

Derselbe wird am reinsten hervorgerufen durch die käsige Pneumonie. Wir besitzen erstens einen, aus den ersten Zeiten der klinischen Stoffwechseluntersuchungen datirenden, vielfach citirten Fall, den Huppert und Riesell¹⁾ beschrieben als

„Abheilender Typhus; verkasende Pneumonie. K., 31-jähriger Mann. Fieber bis zu Ende mit geringen Schwankungen.“

| Tag der Beobachtung | Datum | Nahrung | Ausscheidungen | | | | Zuschuss | Körpergewicht |
|---------------------|--------|---------|----------------|-------|-------|-------|----------|---------------|
| | | | Koth | Sputa | Harn | Summa | | |
| 1 | 4. I. | 3,12 | 0,96 | 0,21 | 12,41 | 13,58 | 10,46 | 58,330 |
| 2 | 5. I. | 2,44 | 0,61 | 0,15 | 10,16 | 10,92 | 8,48 | 57,891 |
| 3 | 6. I. | 3,66 | 1,36 | 0,15 | 11,97 | 13,48 | 10,12 | 58,217 |
| 4 | 7. I. | 8,18 | 1,66 | 0,81 | 16,65 | 19,12 | 10,94 | 57,730 |
| 5 | 8. I. | 9,13 | 1,52 | 0,80 | 17,75 | 20,07 | 10,94 | 56,870 |
| 6 | 9. I. | 11,96 | 1,53 | 0,71 | 18,94 | 21,18 | 9,22 | 56,055 |
| 7 | 10. I. | 9,02 | 1,05 | 0,52 | 17,12 | 18,69 | 9,67 | 55,030 |
| 8 | 11. I. | 1,20 | 0,75 | 0,52 | 15,02 | 16,25 | 15,05 | 54,877 |
| 9 | 12. I. | 1,20 | 1,51 | 0,39 | 13,42 | 15,32 | 14,12 | 54,735 |
| 10 | 13. I. | 1,21 | 0,70 | 0,39 | 12,12 | 13,21 | 12,00 | 55,935 |
| 11 | 14. I. | 5,94 | 0,45 | 0,39 | 15,78 | 16,62 | 10,68 | 55,270 |
| 12 | 15. I. | 5,30 | 0,93 | — | 16,14 | 17,07 | 11,77 | — |
| 13 | 16. I. | 5,46 | 1,31 | — | 17,61 | 18,92 | 13,46 | — |
| 14 | 17. I. | 6,57 | 0,78 | — | 19,93 | 20,71 | 14,14 | — |
| 15 | 18. I. | 6,57 | 1,38 | — | 16,99 | 17,87 | 10,80 | — |
| 16 | 19. I. | 6,51 | 2,48 | — | 23,34 | 25,82 | 19,31 | — |
| 17 | 20. I. | 6,51 | 1,99 | — | 23,22 | 24,51 | 18,00 | — |
| 18 | 21. I. | 6,35 | 0,75 | — | 19,45 | 20,20 | 13,85 | — |

Die Autoren, die, wie man sieht, auch den N-Gehalt des Sputums bestimmten, bemerken dazu folgendes: „Pat. setzte am 1. Tage bei einer Zufuhr von nahezu 3 g N über 10 g N zu; in den folgenden fünf Tagen steigerten wir die Zufuhr allmähig um 9 g; der Zuschuss blieb

¹⁾ Huppert und Riesell, Ueber den N-Umsatz im Fieber. Arch. f. Heilkunde, 1869. S. 329.

fast derselbe, während er bei einem Gesunden entschieden um vieles geringer hätte werden müssen. Die letzten 8 Tage war die Ernährung derart eingerichtet, dass sich nahezu das N-Gleichgewicht hätte herstellen können, wenn sich Pat. in dieser Hinsicht wie ein Gesunder verhalten hätte; ein Blick auf die vorletzte Rubrik der Tabelle zeigt, dass dies keineswegs der Fall; der Zuschuss steigt die ersten vier Tage dieses Abschnittes, fällt dann auffällig, um gleich darauf eine ungemein grosse Steigerung zu erleiden. Es ist somit nicht im Entferntesten daran zu denken, dass Pat. sich wie ein Gesunder verhalten habe. Eine Erklärung für die plötzlichen Steigerungen des Zuschusses am 11. und 19. Tage (Jan.! Ref.) lässt sich nicht mit Sicherheit geben, mit Temperatursteigerungen fallen sie nicht zusammen, wie sich denn nach unseren bisherigen Erfahrungen ein Parallelismus zwischen Temperaturhöhe und N-Zufuhr nicht ohne Weiteres ergibt. — Während der 18 Tage setzte Kl. 222,71 g N = 6,55 Kilo Fleisch zu. Bei einem Anfangsgewicht von 58,3 Kilo konnte Pat. (45 pCt. =) 26,24 Kilo Fleisch besessen haben: der Verlust an Fleisch beträgt also 24,95 pCt. Die Leiche wog 55,960 Kilo, der gesamte Gewichtsverlust betrug demnach 2,37 Kilo, noch nicht die Hälfte des Verlustes an Fleisch. Vom 14.—21. hat Pat. nicht mehr an Gewicht abgenommen.“

Pat. hat also in den 18 Tagen circa 100 g N aufgenommen, circa 22 g mit dem Stuhle und 5 g durch Sputum verloren, im Harn fast 300 g ausgeschieden, also 3 mal so viel als die Aufnahme betrug, umgesetzt. Der absolute N-Verlust im Kothe ist nicht abnorm gross, wohl aber der relative, der ca. 22 pCt. beträgt. Was den colossalen Verlust an Organ-Eiweiss anlangt, so könnte man allerdings einwenden, dass in der Nahrung der Calorienbedarf nicht gedeckt war, aber schon Huppert und Riesell ziehen die Parallele mit einfachem Hunger und constatiren, dass hierbei viel weniger Organeiweiss zersetzt wird. Was die den beiden Forschern unklare Erscheinung des plötzlichen Anstieges der N-Curve des „Zuschusses“ am 11. I. anlangt, so hängt diese vielleicht ab von der plötzlichen Verminderung der Eiweisszufuhr (von 9 g N auf 1,2 g); die N-Ausfuhr im Harne ging als Folge etwas, aber nur wenig herab. Umgekehrt sehen wir bei dem zweiten Anwachsen des „Zuschusses“ am 19. I. trotz gleichbleibender N-Einfuhr (6,5 g) plötzlich die N-Curve des Harns von 17 g auf 23 g emporschnellen. Man wird vielleicht nicht fehlgehen, wenn man letzteres Ereigniss als „prae-mortale Stickstoffsteigerung“ auffasst. (Tod am 22. I.)

Wir sehen also in diesem Falle ein classisches Beispiel einer intensiven Autophagie, einen Eiweisszerfall, wie er sonst nicht leicht durch Krankheiten anderer Art -- abgesehen von der croupösen Pneumonie, die ähnliche Zahlen aufweist -- hervorgerufen wird.

Nun hat auch hier Herr Dr. Zahn die Freundlichkeit gehabt, durch Anstellung zweier weiterer Stoffwechseluntersuchungen das sonst nur mit einem Beispiele vertretene Bild der käsigen Pneumonie etwas zu vervollständigen.

I. P., 19jähriger Schlosser; aufgenommen 3. November 1902. Seit einer Woche Seitenstechen, etwas Husten, weder Auswurf noch Nachtschweisse. Vor 1 Jahre angeblich Lungenentzündung. Appetit gut. Vater an Tuberculose gestorben, ebenso eine Schwester. Mutter gesund.

Aus dem Aufnahme-Status und Verlauf: Ziemlich gross, gut genährt. Links am Halse Drüsenpackete. Rechts hinten oben leichte Schallverkürzung, verschärftes Inspirium. Temperatur afebril.

Am 1. December begann Pat. zu fiebern, etwas irregulär, jedoch mit anfänglich vorwiegend heftischem Typus, später nur remittierend, dann wieder intermittierend. In beiden Oberlappen entwickelte sich rasch gleichzeitig eine intensive Verdichtung mit keuchendem Bronchialathmen. Am 20. Januar enthielt das Sputum (schleimig-eitrig) zum ersten Male Tuberkelbacillen, und zwar massenhaft. Schweissausbrüche waren nun täglich intensiv vorhanden. Der Stoffwechselversuch begann am 21. Januar, nachdem also das Fieber unausgesetzt bereits 9 Wochen gedauert hatte und bereits Zerfallserscheinungen auftraten. Die Nahrungsaufnahme war sehr gering, irregulär. Der Harn enthielt ganz geringe Mengen von Eiweiss und hyaline Cylinder, später auch Albumosen und Nucleoalbumin.

Die N-Werthe der Kost sind berechnet und eher zu hoch als zu niedrig gegriffen. (N in Harn, Koth und Sputum nach gut stimmenden Kjeldahl-Doppel-Analysen.) (Vergl. untenstehende Tabelle.)

Die Uebereinstimmung dieses Versuches mit dem vorigen ist eine ziemlich frappirende. Vor Allem auch hier die bedeutende, wenn auch nicht gleich grosse N-Ausscheidung; bei einer mittleren täglichen Einnahme von 5.6 g eine Ausgabe von 11 g. Patient hat von seinem eigenen Eiweissbestande in 15 Tagen 511 g zerstört, in Muskelfleisch ausgedrückt 2.4 Kilo; dazu käme dann auch noch ein Verlust von

| Datum | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | N Nahrung | N-Bilanz | Sputum N | Temperatur | | Kg Kilo |
|-------------------|---------|--------------|---------|--------------|------------------------|--------------|----------|-------------|------------|------|------------|
| | Menge | Spec. Gew | N-gr | | | | | | | | |
| 2 I 03 | 433 | — | 7,050 | 0,670 | 7,720 | 7,100 | — 0,620 | 0,516 | 36,7 | 39,2 | — |
| 3. I. 03 | 694 | — | 10,362 | 0,670 | 11,032 | 4,327 | — 6,705 | 0,516 | 37,3 | 39,4 | — |
| 4. I. 03 | 510 | 1020 | 8,327 | 0,670 | 8,997 | 5,632 | — 3,365 | 0,516 | 37,8 | 39,4 | — |
| 5. I. 03 | 1738 | 1012 | 15,478 | 0,670 | 16,148 | 6,115 | — 10,033 | 0,516 | 37,5 | 38,5 | 44 |
| 6. I. 03 | 1115 | 1014 | 10,964 | 0,670 | 11,634 | 3,467 | — 8,167 | 0,516 | 37,3 | 38,5 | 43,6 |
| 7. I. 03 | 684 | 1020 | 10,062 | 0,670 | 10,732 | 4,020 | — 6,712 | 0,516 | 37,1 | 39,4 | 43,5 |
| 8 I 03 | 747 | 1016 | 9,370 | 0,670 | 10,040 | 6,186 | — 3,854 | 0,516 | 37,6 | 39,0 | — |
| 9 I. 03 | 622 | 1015 | 7,496 | 0,670 | 8,166 | 5,847 | — 2,319 | 0,516 | 37,6 | 39,0 | 43,2 |
| 10. I. 03 | 1365 | 1015 | 16,237 | 0,670 | 16,907 | 6,610 | — 10,297 | 0,516 | 37,5 | 38,8 | — |
| 11 I. 03 | 558 | 1015 | 6,363 | 0,670 | 7,033 | 6,730 | — 0,303 | 0,516 | 39,0 | 38,9 | — |
| 1. II. 03 | 1317 | 1015 | 15,406 | 0,670 | 16,076 | 9,239 | — 6,837 | 0,516 | 35,0 | 39,0 | — |
| 2. II. 03 | 1160 | 1013 | 11,800 | 0,670 | 12,470 | 5,307 | — 7,163 | 0,516 | 38,0 | 39,5 | — |
| 3. II. 03 | 860 | 1012 | 7,737 | 0,670 | 8,407 | 3,410 | — 4,997 | 0,516 | 38,0 | 39,7 | 43 |
| 4. II. 03 | 1114 | 1017 | 13,061 | 0,670 | 13,731 | 4,919 | — 8,812 | 0,516 | 38,0 | 38,2 | — |
| 5. II. 03 | 348 | 1023 | 6,477 | 0,670 | 7,147 | 5,654 | — 1,493 | 0,516 | 38,0 | 38,6 | — |
| Summa in 15 Tagen | | | 156,200 | 10,052 | 166,252 | 84,563 | — 81,689 | 7,750 | | | |
| Mittel pro die | | | 10,413 | 0,670 | 11,083 | 5,638 | — 5,446 | 0,516 | | | |

7.75 g N = 48 g Eiweiss durch Sputum. Die Ausnutzung war auffallend gut, denn ein Verlust von 12 pCt. bedeutet bei so geringer Einnahme keine schlechte Resorption. Das Merkwürdigste sind an dem Versuche die Sprünge in der N-Ausscheidung. Da ich den Versuch selbst überwacht habe, so bin ich sicher, dass unregelmässige Harnabgrenzung absolut auszuschliessen ist, und dass also in der That eine unregelmässige Ausscheidung vorlag. Auf den ersten Blick fällt auf, dass diese Schwankung sich auch in der Harnmenge spiegelt. Die Tage mit grosser Urinmenge gehen einher mit grossen N-Zahlen und umgekehrt. Was aber die Ursache dieser ungleich grossen Harnmengen — die Differenzen sind bedeutende — ist, bzw. was es für Ursachen sind, entzieht sich der strikten Beantwortung. Wechselnde Getränkeaufnahme und namentlich Verschiedenheit in der Schweisssecretion, die bei dem Kranken fast stets sehr profus war, mögen wohl betheiligt sein. Dass etwa eine „Nephritis“ bestanden hätte in dem Grade, dass N retinirt worden wäre, ist auch auszuschliessen. Ein Einfluss der Temperaturhöhe ist jedenfalls nicht zu constatiren. Auch hier sehen wir das Körpergewicht sinken, aber lange nicht in dem Grade, als man nach der Grösse des Eiweissverlustes allein schon hätte schliessen müssen. Dazu kommt noch der Fettverlust, der zweifellos ebenfalls bestand, da die Nahrung nicht nur zu wenig Eiweiss, sondern auch noch ganz besonders zu wenig Kohlehydrate und Fett enthielt. Also muss der Körper wasserreicher geworden sein.

II. 26jährige Krankenpflegerin, geht am 11. December 1902 zu mit Dämpfung und Bronchialathmen im rechten Unterlappen. Nach 4 Tagen auch der linke Unterlappen hepatisirt. Kein Sputum. Hohe Febris continua. Am 20. December etwa eitriges Sputum mit zahlreichen Tuberkelbacillen. Die Febris continua dauert mit ganz geringen Irregularitäten bis zum Tode, der am 26. Januar 1903 ziemlich plötzlich eintrat, an. Höhlensymptome traten nicht auf.

Beginn des Stoffwechselversuches am 23. Januar, daher nur 3 Tage. N-Bestimmung etc. wie im vorigen Versuche.

| Datum | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung-N | N-Bilanz | Sputum N-gr | Temperatur |
|------------|---------------------------|---------------|--------|--------------|------------------------|-----------|----------|-------------|------------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | | | |
| 23 24 I 03 | 670 | 1026 | 11.479 | 1.107 | 12.586 | 3.882 | — 8.704 | 0.142 | 38.3—38.7 |
| 24 25 I 03 | 880 | 1028 | 13.385 | 1.107 | 14.492 | 5.028 | — 9.614 | 0.142 | 39.7—40.0 |
| 25 26 I 03 | Harn und Koth vermengt | | 12.165 | 1.107 | 13.272 | 2.988 | — 10.284 | 0.142 | 39.5—39.8 |
| Summa | | | 37.179 | 3.321 | 40.499 | 11.898 | — 28.601 | 0.426 | |

Resumen: Auch hier wieder eine enorme Minus-Bilanz, in 3 Tagen ein Verlust von ca. 180 g Eiweiss = 840 g Muskelfleisch! Die N-Ausscheidung war gleichmässig, der Versuch zu kurz, um hierüber zu urtheilen. Der N-Verlust im Koth war relativ sehr gross = 28 pCt.

Schliesslich ist noch ein gut beobachteter Fall Benedict's¹⁾ erwähnenswerth:

S. T., 16 jähriger Mechanikerlehrling, keine hereditäre Belastung; am 1. XII. 1895 mit Fieber und Husten erkrankt. Körpergewicht 37 Kilo (bei der Entlassung).

Aus dem Status: Mässig entwickelt, nicht mager. Respiration 28, Puls 128. Rechts hinten oben leichte Dämpfung mit schwach bronchialem Athmen und Rasselgeräuschen. Sputum schleimig, Harn: Spur Eiweiss. Temperatur 40,8° C. In den folgenden Tagen nehmen die pneumonischen Erscheinungen rechts hinten zu, Sputum enthält reichlich Tuberkelbacillen. Vom 11. December ab auch Dämpfung der linken Spitze. Fieber schwankt zwischen 37,5—39,8° C. Sensorium frei, Appetit gut. Vom 15. December an starke Morgenremissionen und Schweisse. Die Infiltrationen gehen von der III. Woche an zurück, schliesslich wird Patient relativ geheilt mit Dämpfung, Bronchialathmen und klingendem Rasseln über der rechten Lungenspitze am 15. Januar 1896 entlassen.

Es liegt also hier ein Fall gelatinöser Pneumonie vor, die nicht in totale Verkäsung überging, sondern zum grossen Theile sich löste.

(Nahrung auf N analysirt.)

| Datum | H a r n | | Koth N | Harn + Koth N | Nahrung N | N Bilanz | Temperatur |
|----------------|---------|-------|--------|---------------------|--------------|---|------------|
| | Menge | N | | | | | |
| 6. XII | 2553 | 13,20 | 0,95 | 14,15 | 8,28 | — 5,87 | 39,2—40,0 |
| 7. XII | 1140 | 11,64 | 0,95 | 12,59 | 10,44 | — 2,15 | 38,4—39,8 |
| 8. XII. | 1045 | 11,12 | 0,95 | 12,07 | 6,03 | — 6,04 | 37,8—39,4 |
| 9. XII. | 995 | 11,14 | 0,95 | 12,09 | 10,55 | — 1,54 | 36,7—39,8 |
| 10. XII | 1150 | 11,91 | 0,95 | 12,86 | 9,69 | — 3,17 | 38,0—39,0 |
| 11. XII. | 1105 | 11,83 | 0,95 | 12,78 | 9,82 | 2,96 | 37,5—39,7 |
| 12. XII | 900 | 10,46 | 0,95 | 11,41 | 7,88 | — 3,59 | 37,6—39,6 |
| 13. XII | 825 | 12,18 | 0,95 | 13,13 | 7,44 | 5,69 | 37,6—39,4 |
| Summa | | 93,48 | 7,60 | 101,08 | 70,13 | 30,95 = 193 g Eiweiss = 910 g Fleisch | |
| Mittel pro die | | 11,68 | 0,95 | 12,635 | 8,77 | — 3,87 = 24 g Eiweiss oder = 114 g Muskelfleisch | |

Die tägliche Nahrung bestand aus 30 g Cakes und wechselnden Mengen Milch und enthielt im Durchschnitt

| | | | |
|---------------------------|----------------|--------------|--|
| 54,84 g Eiweiss | = 225 Calorien | = 21 pCt | } 1081 Calorien = 30 „ pro Kilo. |
| 49,42 „ Fett | = 460 „ | } 856 Calor. | |
| 96,60 „ Kohlehydrat . . . | = 396 „ | = 79 pCt. | |

Benedict berechnet das Caloriendeficit dieses Falles zu 22 Calorien pro Kilo (52—30) und nimmt an, dass „starke Unterernährung“ und

1) Benedict, Ausscheidung des Schwefels in pathol. Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. S. 300.

„infolge dessen Einbusse an Körpersubstanz“ vorhanden war, einen Teil des täglichen N-Verlustes schreibt er indess der Fieber- resp. Toxinwirkung zu.

Im Vergleich mit den vorangehenden letal verlaufenen Fällen erscheint das N-Deficit dieses Falles relativ gering. Die N-Curve des Harns verläuft gleichmässig und zeigt nicht die Sprünge wie der Fall I von Zahn. Die Untersuchung fällt in das erste Stadium des Processes, während die anderen vorgeführten Fälle Endstadien betreffen. Hier haben wir es zu thun mit einem in der Hauptsache gelatinösen, dort mit bereits verkästem, bezw. in Zerbrockelung begriffenem Exsudate. Dort fast völliges Darniederliegen des Appetites, hier eine relativ reichliche Nahrungsaufnahme.

Ich möchte nur kurz bemerken, dass auch Aecton, Gesamtschwefel und neutraler S des Harns bestimmt wurde; ersteres war nicht vermehrt, die Gesamt-S-Ausscheidung ging parallel der N-Curve [N : S 16,7 : 1], der neutrale S betrug 28,37 pCt, derselben, war also ungewöhnlich hoch.)

c) 3. Typus.

Was wir im Gange des Fiebers beim 1. Typus nur angedeutet sehen, das zeigt uns dieser, der eigentliche Repräsentant der *Forma hectica*, in ausgesprochenster Maasse, normale oder fast normale Morgentemperaturen und hohe bis 39 oder 40° und darüber ansteigende Abendtemperaturen. Es kann dieser Fieverlauf sowohl durch Infektion mit Tuberkelbacillen allein hervorgerufen werden, meist dürfte er jedoch bei Mischinfection vorkommen. Den Stoffwechsel dieses Typs illustrieren wiederum zahlreichere Fälle.

A. OUIB.

1. 27-jähriger Steurer, Verdichtung des rechten Oberlappens und der linken Spitze, seit 3 Wochen zu Bett liegend mit heftigem Fieber. Körpergewicht: bei Beginn des Versuches 59,6, bei Schluss 59,5 Kilo — 0,1 Kilo.

Temperatur:

| Zeit | 1. Versuchstag | 2. Versuchstag | 3. Versuchstag | 4. Versuchstag |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 7 Uhr | 37,4 | 38,5 | 37,4 | 37,3 |
| 9 „ | 37,6 | 37,3 | 37,3 | 37,2 |
| 11 „ | 38,6 | 38,2 | 37,7 | 37,7 |
| 1 „ | 38,8 | 38,4 | 38,2 | 38,3 |
| 3 „ | 38,9 | 38,9 | 38,3 | 39,0 |
| 5 „ | 38,8 | 39,1 | 38,9 | 38,9 |
| 7 „ | 38,7 | 39,1 | 38,7 | 39,0 |
| 9 „ | 38,5 | 38,7 | 38,6 | 38,8 |

Versuchsdauer: 2 Vorbereitungs-, 4 Untersuchungstage.

1) l. c.

Einnahmen pro die:

17,95 g N
aus N-freier Subst. = „ 2030 „
4,5725 CaO
0,4175 MgO

= ca. 460 Cal.
= „ 2030 „
}

2490 Cal. = 41 Cal. pro Kilo

Cal. aus $\frac{\text{N-frei}}{\text{N}}$ = 4,4

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 ccm Milch
200 g Plasmonzwieback
50 g Butter
250 ccm Weisswein
170 ccm Wasser

} = ca.

112 g Eiweiss = 460 Cal.
= 18 pCt.
227 g KH = 940 Cal.
= 38 pCt.
117 g Fett = 1090 Cal.
= 44 pCt.

Ausgaben und Bilanz:

| H a r n | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz | Sputum N-gr | Ca O | | Mg O | | Bemerkungen |
|------------|-------|-----------|------------------|--------------|----------|-------------|-------|------|-------|------|-----------------|
| Spec. Gew. | N-gr | | | | | | Harn | Koth | Harn | Koth | |
| 1027 | 17,37 | 1,18 | 18,55 | 17,95 | — 0,60 | — | 0,218 | — | 0,082 | — | Einn. 18,29 CaO |
| 1027,5 | 17,28 | 1,18 | 18,46 | 17,95 | — 0,51 | — | 0,216 | — | 0,072 | — | Ausg. 16,26 „ |
| | | | | | | | | | | | = + 2,03 CaO |
| 1026,5 | 17,11 | 1,18 | 18,29 | 17,95 | — 0,34 | — | 0,279 | — | 0,076 | — | Einn. 1,67 MgO |
| 1027 | 17,17 | 1,18 | 18,35 | 17,95 | — 0,40 | — | 0,277 | — | 0,089 | — | Ausg. 1,39 „ |
| | | | | | | | | | | | = + 0,28 MgO |
| Summa | 68,93 | 4,71 | 73,65 | 71,80 | — 1,85 | 1,54 | 1,098 | — | 0,319 | 1,06 | |
| pro die | 17,23 | 1,18 | 18,41 | 17,95 | — 0,46 | 0,385 | | | | | |

-Verlust im Koth = ca. 6,6 pCt.)

Der Versuch zeigt, dass zwar täglich ca. 0,5 g N mehr ausgeschieden wurden, als in den Einnahmen enthalten war, aber wir erinnern uns, dass auch bei geringerem Fieber (Typus I) schon solche kleine minus-Bilanzen vorhanden waren, und insofern kann man das Ergebniss vielleicht als ein unerwartetes bezeichnen. Noch merkwürdiger ist das bei dem folgenden Versuche, wenigstens bei oberflächlicher Betrachtung:

A. Ott¹⁾.

II. 25jähriger Silberfeiler mit schnell fortschreitender Verdichtung der linken Lungen spitze, seit 14 Tagen wegen Fieber zu Bett liegend.

Körpergewicht bei Beginn des Versuches 50,9 Kilo

„ „ Schluss „ „ 51,4 „

+ 0,5 Kilo

1) l. c.

Temperatur:

| Zeit | 1. Versuchs- tag | 2. Versuchs- tag | 3. Versuchs- tag | 4. Versuchs- tag |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 7 Uhr | 37,6 | 37,5 | 37,3 | 37,5 |
| 9 " | 37,3 | 37,0 | 37,1 | 36,8 |
| 11 " | 37,8 | 37,5 | 37,4 | 37,0 |
| 1 " | 37,9 | 37,8 | 37,3 | 37,4 |
| 3 " | 38,5 | 38,7 | 38,2 | 38,1 |
| 5 " | 38,8 | 38,6 | 38,5 | 38,0 |
| 7 " | 38,8 | 38,7 | 38,5 | 38,5 |
| 9 " | 38,9 | 38,8 | 38,1 | 38,4 |

Versuchsdauer: 2 Vorbereitungs-, 4 Untersuchungstage.

Einnahmen pro die:

17,94 g N
aus N-freier Subst. --
4,5675 CaO
0,41 MgO

= ca. 461 Cal.
" 2029 "

2490 Cal. = 49 Cal. pro Kilo

Cal. aus $\frac{\text{N-frei}}{\text{N}}$ = 4,4

Zusammensetzung der Nahrung:

2000 ccm Milch
200 g Plasmonzwieback
50 g Butter
190 ccm Weisswein

= ca. 112 g Eiweiss = 461 Cal.
= 18 pCt.
227 g KH = 940 Cal.
= 38 pCt.
117 g Fett = 1090 Cal.
= 44 pCt.

Ausgaben:

| Versuchstag | H a r n | | | Koth N-gr | Harn + Koth N-gr | Nahrung N-gr | N-Bilanz | Ca O | | Mg O | | Bemerku |
|----------------|---------|---------------|-------|-----------|---------------------|-----------------|----------|-------|-------|-------|------|-----------------------------------|
| | Menge | Spec. Gew. | N-gr | | | | | Harn | Koth | Harn | Koth | |
| 1. | 780 | 1028 | 16,04 | 1,61 | 17,65 | 17,94 | + 0,29 | 0,260 | — | 0,095 | — | Einn. 18, Ausg. 17, = + 0, |
| 2. | 880 | 1027 | 16,09 | 1,61 | 17,70 | 17,94 | + 0,24 | 0,248 | — | 0,077 | — | |
| 3. | 810 | 1027,5 | 15,76 | 1,61 | 17,37 | 17,94 | + 0,57 | 0,231 | — | 0,100 | — | Einn. 1,6 Ausg. 1,4 = + 0,2 |
| 4. | 880 | 1027 | 17,32 | 1,60 | 18,92 | 17,94 | — 0,98 | 0,262 | — | 0,100 | — | |
| Summa | | | 65,21 | 6,43 | 71,64 | 71,76 | + 0,12 | 1,001 | 16,52 | 0,372 | 1,05 | |
| Mittel pro die | | | 16,3 | 1,61 | 17,91 | 17,94 | + 0,03 | — | — | — | — | |

(N-Verlust im Koth ca. 9 pCt.)

Das Gesamtergebnis ist also eine positive N-Bilanz, allerdings sehr minimaler Art. Dabei fällt ferner auf, dass am letzten Versuchstage die N-Ausscheidung im Harn so bedeutend war, dass sie fast den ganzen vorherigen „Ansatz“ aufhebt. Wie es weiter gegangen wäre, können wir nicht bestimmt sagen, möglicherweise war auch hier der „erhöhte Eiweisszerfall“ einige Tage verdeckt. Es ist das bei der hohen Calorienzufuhr (49 Calorien pro Kilo) sehr wohl denkbar.

Auch unter Mitulescu's Fällen findet sich einer²⁾, der hier einge-
reicht werden dürfte:

B., 42-jähriger Schneider, angeblich keine hereditäre Belastung, seit 2 Jahren lungenleidend. Aus dem Status: Ziemlich gross, schlank, gracil gebaut, Muskulatur und Fettpolster mässig, Gesichtsfarbe blass. Beide Spitzen, besonders rechts, gedämpft, rechts vorn oben verschärftes Inspirium, verlangsamtes Expirium, Rhonchi; rechts hinten oben ähnlich; desgl. in geringerem Grade links. Ueber die Temperatur ausser der Angabe, dass es sich um einen fiebernden Fall handelte, keine Notizen! Ebenso nicht über das Körpergewicht.

Einnahmen (täglich):

| | N | P |
|-----------------------|-------|-------|
| 2000 Much | 10,10 | 3,96 |
| 2 Eier | 2,15 | 0,486 |
| 1000 Kaffee | 0,42 | |
| 1000 Suppe | 1,45 | 0,530 |
| 2 Schrippen | 0,76 | 0,087 |
| | 14,88 | 5,063 |

= ca. 1600 Calorien, davon 24 pCt. aus Eiweiss.

| Ausgaben: | | | | | | | Bilanz | |
|-----------|-------|--------|-------|--------|--------------|----------------|---------|---------|
| Koth | | Urin | | | | | | |
| N | P | Datum | Menge | N | P allgem. | P organisch | N | P |
| 1,12 | 0,656 | 24. I. | 1800 | 15,965 | 4,685 | 0,127 | — 2,205 | — 0,415 |
| | | | 1022 | | | | | |
| | | | 1600 | | | | | |
| | | 25. I. | 1022 | 14,565 | 4,689 | 0,092 | — 0,805 | — 0,373 |
| | | | 2400 | | | | | |
| | | 26. I. | 1025 | 13,91 | 4,786 | 0,082 | — 0,15 | — 0,461 |
| | | | 2200 | | | | | |
| | | 27. I. | 1020 | 13,81 | 4,592 | 0,079 | — 0,05 | — 0,264 |

N-Verlust im Koth ca. 7,5 pCt.)

1, Berl. klin. Wochenschr. 1902 No. 44 47.

Aus diesem Versuche schliesst M., dass „in den von Fieber begleiteten Fällen die Eiweisszersetzung vergrössert ist. Einerseits zersetzt sich das Organeiweiss, welches vom absterbenden Protoplasma frei wird, andererseits das Organeiweiss, welches in Folge ungenügender Calorienzufuhr (Inanition) in bald grösserem, bald geringerem Umfange abschmilzt.“

Bei Betrachtung dieses Versuches scheint mir letzterer Antheil im vorliegenden Falle recht gering zu sein, denn man sieht, ganz wie man das bei einem Gesunden auch sehen würde, wie sich die Eiweisszersetzung im Laufe der 4 Versuchstage successive immer mehr dem N-Gleichgewichte nähert und dasselbe am letzten Tage erreicht. Nur die Zahlen für den organischen P scheinen nach M. auch hier noch für einen leicht erhöhten Zerfall von Organeiweiss zu sprechen. Ob eine Vorperiode eingeschaltet war, dafür finden sich keine Anhaltspunkte.

Auch weitere Untersuchungen Mitulescu's wären noch namhaft zu machen, welche febrile Fälle in weit vorgerückten Stadien betreffen, aber leider fehlen wiederum Angaben über Körpertemperatur, Gewicht, Sputum.

Sie seien daher nur kurz referirt:

I. G. M.¹⁾, 31jähr. Frau, keine hered. Belastung, seit 5 Jahren lungenleidend. Vor 4 Jahren Hämoptoe. Seit längerer Zeit Fieber und Nachtschweisse. Vor 4 Wochen Partus.

Aus dem Status: Mittelgross, blass, Musculatur und Fettpolster mässig. Beide Spitzen ged., RV im 1. und 2. Intercost. tympan. Schall. Ueber beiden Spitzen Bronchialathmen, RV amphorisch. Ueber der ganzen Lunge feuchtes Rasseln. Sputum reichl. B.

Das Ergebniss des 4tägigen Stoffwechselversuches ist ein N-Deficit von 6,288 g N (bei nicht ganz normaler Ausnutzung [14 pCt. Verlust] und einer Calorienzufuhr von ca. 1450 Cal.). Die Zahlen für den organ. Phosphor sind: 0,122, 0,114, 0,105, 0,105.

II. H. R.¹⁾, 29j. Hutmacherin, erbl. bel. Mit 18 Jahren „Blutbrechen“, welches sich in den folgenden Jahren wiederholt hat. Seit 1 Jahr Verschlimmerung, mehr Husten und Auswurf, Athemnoth, Nachtschweisse.

Aus dem Status: Kleine Statur, Musculatur und Fettpolster sehr gering. Puls 120, Resp. 40. Beide Spitzen intensiv ged., LV im 2.—4. Intercost. Bruit de pot fêlé, II ganz R Seite ged., LO abgeschw., U tymp. Schall. Ueber beiden Spitzen Bronchialathmen mit mittelgross. bl. Rasselger. Ueber den tymp. Stellen amphor. Athmen. Sputum numulos. mit reichl. TB.

Die Bilanz des ebenfalls 4 tg. Stoffwechselversuches ergibt — 5,913 (corr. = 6,052) g N. Der organische P. = 0,12, 0,105, 0,09, 0,09. N des Kothes pro Tag 1,73 = 18 pCt. der Einnahmen. Calorienzufuhr ca. 980.

Ein weiterer Fall sei, obwohl er (laut brieflicher Mittheilung des Herrn Autors) während des Versuches afebril gewesen sein soll, im

1) Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 44—47.

Uebrigens aber auch eine von Phthis. progressa betrifft, noch angereicht:

III. Max F.¹⁾, 39jähr. Tischler, erbl. bel., seit 4 Jahren lungenleidend. Seit $\frac{1}{2}$ Jahre starke Abmagerung, Nachtschweisse, Halsschmerzen, Appetitlosigkeit.

Aus dem Status: Ueber beiden Spitzen Dämpfung, V bis zum 3. Intercost., H bis zur Mitte der Scap. reichend. LV Brunt de pôt félé. Ueber den ged. Partien Bronchialathmen und mittelgrossblas. Rass. LV amphorisches Athmen und Platschergerausche. Stimmfremitus verstärkt. Körperg. 56 kg.

Ergebniss des 6 tag. Stoffwechselversuches: $4,487 \text{ g N} = 0,75 \text{ g N}$ pro die. Der tgl. durchschn. N-Gehalt des Kothes: $1,14 \text{ g} = 12 \text{ pCt.}$ der Einnahme.

Calorienzufuhr = ca. 1100 (davon 27 pCt. in Form von Eiweiss) = 20 pro Kilo.

Schliesslich möchte ich auch noch eines Falles von F. Hirschfeld²⁾ gedenken, der trotz seiner Kürze geeignet ist, das Bisherige zu vervollständigen. Es handelt sich um eine 23 jährige abgemagerte Frau mit Phthisis progressa. Temperatur $38-40^{\circ} \text{C}$. Patientin konnte nur 2-4 Eier, Rothwein und Suppe zu sich nehmen = $3-5 \text{ g N}$ pro die und schied dabei im Harn allein circa $6,6 \text{ g N}$ aus. Täglicher N-Verlust also mindestens 2 g N .

Uebersichtstabelle.

| Autor | des Patienten | | | Mittlere tägliche Calorienzufuhr | | | N-Verlust im Koth pCt. | Mittlere tägliche N Bilanz (gramm.) | Bemerkungen |
|---------------------------|---------------|---------|----------------|----------------------------------|----------|-----------------|------------------------|-------------------------------------|--------------|
| | Alter | Geschl. | Gewicht (Kilo) | Gesamt. | pro Kilo | Davon pCt. Eiw. | | | |
| A. Ott . . | 26 | m. | 61,7 | 2450 | 40 | 26 | 13,5 | - 0,65 | } Typus I. |
| A. Ott | 24 | " | 50,9 | 2200 | 43 | 27 | 6,1 | 0,49 | |
| A. Ott . . | ? | " | 57,0 | 2590 | 45 | 22 | 10,2 | - 0,27 | |
| Huppert und Rissell . . . | 31 | " | 58 | ? | ? | ? | 22 | circa 12 | } Typus II. |
| P. Zahn . . . | 19 | " | 44 | ? | ? | ? | 12 | 5,45 | |
| P. Zahn . . . | 26 | w. | ? | ? | ? | ? | 28 | - 9,53 | |
| Benedict . . | 16 | m. | 37 | 1081 | 30 | 21 | 8,1 | - 3,87 | } Typus III. |
| A. Ott . . . | 27 | " | 59,5 | 2490 | 41 | 18 | 6,6 | 0,46 | |
| A. Ott . . . | 25 | " | 51,2 | 2490 | 49 | 18 | 9,0 | + 0,03 | |
| Mitulescu . . | 42 | " | ? | 1600 | ? | 24 | 7,5 | 0,8 | |
| Mitulescu . . | 31 | w. | ? | 1450 | ? | 21 | 14 | - 1,57 | } Typus III. |
| Mitulescu . . | 29 | w. | ? | 980 | ? | 25 | 18 | - 1,51 | |

Vereinigen wir auch diese Fälle, soweit möglich, in eine gemeinsame Tabelle, so ergibt dieselbe als Hauptresultat zum Unterschiede von den fieberlosen Fällen fast ausnahmslos eine negative N-Bilanz.

1) Centralblatt f. innere Med. 1902. No. 43.

2) F. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 29.

Allerdings handelt es sich meist nicht um ein grosses N-Deficit, aber die Constanz der Erscheinung erscheint bemerkenswerth. Sehr auffallend ist ferner, dass, wenn wir von denjenigen Fällen des hectischen Fiebers, welche sehr weit vorgeschrittene Phthisen betreffen, zunächst absehen, sich kaum eine Differenz zwischen den Fällen des Typus I und III, i. e. den leichtesten und den schweren Graden des hectischen Fiebers herausstellt. Hier wie dort wird die N-Einnahme nur um ein Geringes, und zwar annähernd gleich viel, von der N-Ausgabe übertroffen, um ca. 0,5 g. Hieraus dürfte man den Schluss ziehen, dass die Eiweisszersetzung vom Fieber auch bei der Tuberculose im Sinne einer Erhöhung beeinflusst wird, dass aber (wenigstens innerhalb der beobachteten Temperaturgrenzen) die Fieberhöhe an sich für die Grösse des erhöhten Eiweisszerfalles nicht maassgebend ist. Steigerungen der Temperatur auf 38° und solche auf 39° scheinen den gleichen Effect auszuüben. Das ist nur möglich, wenn derjenige Antheil des erhöhten Eiweisszerfalles, welcher sich von der Temperatursteigerung allein ableitet, ein sehr kleiner ist. Wir haben uns an der Hand der afebrilen Fälle überzeugt, dass mitunter schon bei diesen eine Erhöhung des Eiweisszerfalles im Sinne eines toxogenen vorhanden ist, und wir werden nicht fehlgehen, wenn wir der allgemeinen Annahme folgen, dass die gleichen Ursachen, welche jenen bedingen, unter Umständen gleichzeitig Fieber erzeugen, nämlich dann, wenn sie in stärkerem Grade vorhanden sind. Nun ist es aber einleuchtend, dass dann auch der toxogene Eiweisszerfall bedeutender wird. Das Fieber stellt also, was den Eiweissstoffwechsel anlangt, in den genannten Fällen nur eine sehr untergeordnete Begleiterscheinung dar, welche an sich allerdings geeignet ist, den Eiweisszerfall noch weiter zu steigern; das hierdurch erzielte Plus ist aber bei der geringen Temperaturerhebung und der meist kurzen Dauer derselben so klein, dass es völlig verschwindet gegenüber demjenigen Theile der toxogenen Eiweisszersetzung, welcher ohne Temperatursteigerung eintritt. Mit anderen Worten, es setzt sich das N-Deficit des toxischen Eiweisszerfalles hier aus zwei Factoren zusammen, dem afebrilen und dem febrilen, d. h. von der Temperatursteigerung abhängigen. Letzterer stellt in den zu Grunde gelegten Fällen des Typus I und III einen ausserordentlich kleinen Werth dar, während der Hauptantheil auf die rein toxische, keine Temperatursteigerung bedingende Wirkung fällt. (Vergl. auch Mitulescu's Versuch No. III, S. 311.) Wenn wir in den weit vorgeschrittenen Fällen des Typus III ein grösseres N-Deficit — sehr bedeutend ist es auch da nicht einmal — finden, so ist nicht zu bezweifeln, dass hier dieser in stärkerem Grade erhöhte Eiweisszerfall nicht auf Rechnung des toxischen Eiweisszerfalles (incl. Fiebers) allein zu setzen ist, sondern dass vor Allem die ungenügende Nahrungszufuhr Schuld ist. Sobald, namentlich bei bestehendem Fieber, die Calorienzufuhr nicht ausreicht, den Bedarf zu decken, wird mehr Eiweiss zersetzt, und zwar um so mehr, je höher die Temperatur. Das ist ein weiterer Umstand, der uns erklärt, warum in obigen Versuchen trotz verschiedener Temperaturen annähernd die

gleiche Menge Eiweiss zersetzt wurde: Dort war das Calorienbedürfniss gedeckt, hier nicht. Dass man durch richtige Ernährung zur Erhaltung des Eiweissbestandes trotz Fiebers sehr viel beitragen kann, lehren sowohl Versuche am Thier, als auch am Menschen. Ob man Verlust an Organeiweiss während des Fiebers unter besonders günstigen Ernährungsbedingungen ganz vermeiden kann, ist eine noch offene Frage. Anders ausgedrückt lautet dieselbe, ob der Tuberculose auch bei bestehendem Fieber im Stande ist, die Verluste an Organeiweiss (toxischer Eiweisszerfall) aus dem Eiweiss der Nahrung zu ersetzen bzw. zu reorganisieren. Die theoretische Möglichkeit ist natürlich zuzugeben.¹⁾ Inwieweit indess ein solcher erfolgreicher Regenerationsprocess, während der Körper fiebert, thatsächlich vorkommt, das hängt wohl sehr von der Grundkrankheit, vom specifischen Krankheitsvirus und seinen mehr oder weniger stark deletären Eigenschaften, und vom acuten, stürmischen oder chronischen Verlaufe ab. Manche Fälle von Tuberculose scheinen die Möglichkeit obiger Theorie zu bestätigen. Trotz lange dauernder heftiger Temperaturen tritt bei ihnen keine wesentliche Abmagerung ein, und schliesslich hebt sich unter Aufhören des Fiebers der Ernährungszustand, es tritt Besserung ein. Leider haben wir keinen wissenschaftlichen Beweis für diese Annahme. F. Hirschfeld²⁾ giebt allerdings an, dass es ihm bei Zufuhr von 40—50 Calorien pro Kilo wiederholt gelungen sei, fiebernde Tuberculose mit Temperaturen von 37 bis 39,5° „während längerer Zeit, d. h. einige Wochen, im N-Gleichgewichte zu halten“. Eine nähere Mittheilung dieser Versuche wäre sehr wünschenswerth gewesen.

(Was die von H. gemachten Versuchsangaben anlangt, so möge der Leser selbst entscheiden, ob sie zur Aufstellung obiger Behauptung genügen: „Die N-Ausscheidung im Urin war immer um ungefähr 2 g geringer, als die in der Nahrung aufgenommene N-Menge. In einem Falle überzeugte ich mich auch durch Untersuchung der Fäces, dass keine Mehrausscheidung von N, also kein Zerfall von Körpereiwiss stattfand“.)

Ganz anders nimmt sich dagegen Huppert und Riesell's käsige Pneumonie aus. Das N-Deficit ist geradezu enorm und erinnert sehr an die Eiweisszersetzung in schweren croupösen Pneumonien. Auffallend erscheint, dass in den mitgetheilten Fällen die Zersetzung N-haltigen Materials mit der Dauer des Fiebers nicht allmähig sank, wie man das sonst bei länger dauerndem Fieber zu sehen pflegt. Mit der mehr und mehr zunehmenden Verarmung an Eiweiss sinkt gewöhnlich auch die Grösse der Eiweisszersetzung. Hier aber war eher ein Steigen zu bemerken. Dass nur ein Theil dieser gewaltigen N-Ausscheidung im Harn auf Unterernährung zu schieben ist, habe ich oben schon erwähnt. Man könnte denken, dass im Uebrigen, da auch in pathologisch-anatomischer Beziehung eine gewisse Aehnlichkeit mit der croupösen Pneumonie be-

1) cfr. Weber, l. c.

2) F. Hirschfeld, Stoffwechseluntersuchungen bei Lungentuberculose nach Anwendung des Koch'schen Mittels. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 29.

steht, auch die Erhöhung des Umsatzes auf gleiche Ursachen zurückzuführen sein dürfte.

Bei der Pneumonie ist in vielen Fällen der N-Umsatz nicht bloss im Stadium der Lösung epikritisch, sondern auch schon während der Fieberdauer ganz bedeutend erhöht. Dass zu Zeit der Exsudatesorption eine vermehrte N-Ausscheidung im Harn eintritt, ist ja leicht einzusehen. Schwieriger ist indess dieses Phänomen zu deuten, soweit es das Höhestadium der Erkrankung betrifft. Zum Theile spielt auch hier Unterernährung eine Hauptrolle, zum Theile kommt toxischer Eiweisszerfall in Betracht. Auch der Umstand dürfte in Erwägung zu ziehen sein, dass häufig an einer Stelle bereits Lösung mit Resorption N-haltigen Materials stattfindet, obwohl sich die Pneumonie anderwärts noch weiter ausbreitet. Vielleicht ist auch, namentlich für die ersten Tage, ein Theil auf Rechnung des oft innerhalb weniger Stunden sich vollziehenden Eiweissverlustes zu setzen, der mit der Ablagerung des Exsudates verknüpft ist. Eichhorst, Homburger und Kussmaul, Lepine und insbesondere Bollinger¹⁾ haben zahlenmässig die Grösse der Exsudation bestimmt und Mengen von 500–1500, ja sogar 1800 g gefunden. Nehmen wir für das Exsudat einen Eiweissgehalt von 3 bis 6 pCt. an, so berechnen sich Ausscheidungen von ca. 15–90 g Eiweiss. Nun wäre es immerhin denkbar, dass hierdurch die Eiweisszersetzung ähnlich beeinflusst wurde, wie wenn man aus der Nahrung plötzlich eine entsprechende Menge von Eiweiss weghesse. Es wurde in letzterem Falle absolut allerdings weniger Eiweiss zersetzt als vorher, aber immerhin mehr, als der Einnahme entsprach, und zwar so lange, bis N-Gleichgewicht erreicht wurde. Die N-Bilanz wurde bis dahin nicht von dem N-Verluste in Folge verringerter Nahrungsaufnahme (s. o.) ausgeglichen, sondern es trat ein weiterer – in Folge von Eiweissentgang durch Exsudation – in gleichem Sinne hinzu.

Auch die käsige Pneumonie entwickelt sich meist innerhalb sehr kurzer Zeit, indem ein zunächst gelatinöses Exsudat, oft einen ganzen Lappen und mehr erfüllend, auftritt. Dieses verfällt im weiteren Verlaufe häufig der Verkäsung, ist aber auch der Rückbildung fähig, bevor erstere eintritt. In dem Stadium des gelatinösen Zustandes ist also noch eine Aufsaugung nach vorheriger Verflüssigung (Autolyse) möglich. (Benedict's Untersuchung fällt in die Zeit des eben abgelagerten Exsudates.) Ob sich bei „Lösung“ ähnlich wie bei der Resorption eines croupösen Exsudates eine deutliche epikritische N-Vermehrung ergeben würde, erscheint sehr zweifelhaft. Denn erstens vollzieht sich die Rückbildung eines gelatinösen Exsudates nicht innerhalb weniger Tage wie jene des fibrinösen in den meisten Pneumonien, sondern ganz allmählig, und zweitens ist sie stets von einer Besserung des Allgemeinbefindens begleitet, während dessen wir nach dem oben Gesagten

1) Cit. nach Aufrecht, Die Lungenentzündungen, in Nothnagel's spec. Path. und Ther. Bd. XIV. 1.

N-Ansatz erwarten dürfen, wodurch das Bild verwischt werden dürfte. Ist aber einmal Verkäsung eingetreten, so giebt es keine Aufsaugung mehr, sondern nach mehr oder weniger langem Bestande tritt Zerbröckelung der käsigen Massen ein, ein Zerfall ohne Verflüssigung. Leukocyten in Form des Eiters bahnen unter Umständen den Weg, auf dem die Zerfallsproducte eliminirt werden können. Diese Betrachtung lehrt, dass die hohen N-Werthe im Verlaufe der käsigen Pneumonie nicht von Resorption stickstoffhaltiger Substanzen aus dem befallenen Gebiete abzuleiten sind. Die Laboratoriumsversuche, welche unter Fr. Müller's¹⁾ Leitung ausgeführt wurden, haben ergeben, dass sich auch in vitro tuberculöse Käsemassen bezüglich der sog. Selbstverdauung ganz anders verhalten wie Croupexsudate. Während letztere bei Bruttemperatur (mit Toluol versetzt) ziemlich rasch sich lösen, wobei Deuteroalbumosen, bezw. Abbau zu Basen und Säuren, insbesondere Lysin, Leucin und Tyrosin, Purinbasen und Phosphorsäure, Fett und Cholesterin¹⁾ zu constatiren sind, bleiben erstere³⁾ unter den gleichen Bedingungen „äusserlich fast unverändert, bröckelig, und in dem Infiltrate lassen sich nur sehr geringe Mengen von Albumosen, Basen und Amidosäuren nachweisen²⁾. Fett und Cholesterin⁴⁾ lassen sich auch aus den verkästen Massen gewinnen. Ein Hauptunterschied besteht ferner im Gehalte an Phosphorsäure. In Croupexsudaten bezw. im Filtrate der autolysirten Lunge reichlich vorhanden, findet sie sich im käsig metamorphosirten Exsudate³⁾ nur spärlich. Es scheint also, dass trotz des scheinbar unveränderlichen Zustandes eine allmähige Auslaugung vor sich geht, was in Anbetracht des hohen Wassergehaltes käsiger Massen [72 pCt. nach Müller¹⁾] erklärlich ist. Wenn aber dem Gesagten zufolge auch keine nennenswerthe Resorption eiweisshaltigen Materials aus den Käseherden zu bestehen scheint, so lehrt doch gerade das Verschwinden der Phosphorsäure, dass wasserlösliche Stoffe überhaupt aus denselben resorbirt werden. Zu diesen zählen offenbar auch jene Protoplasmagifte, deren destruirenden Einfluss auf die Zellen im Ganzen und auf das Nervensystem im Besonderen wir gerade an dem Beispiele der käsigen Pneumonie in hervorragender Weise verfolgen können. Die sichtbare Consumption des Körpers, das gänzliche Darniederliegen des Appetits, der Verfall der Kräfte, die hochfebrilen Temperaturen, die schwächenden Schweisse sind die Zeugen dieser Vergiftung. So sehen wir in dieser Massenwirkung, wie ich glaube, am deutlichsten die deletären Folgen der Resorption der bei der Tuberculose entstehenden Gifte auf den stofflichen Bestand des Körpers, und sind wohl berechtigt, daraus Schlüsse zu ziehen auf die Veränderungen des Stoffwechsels bei jenen Fällen, wo

1) Friedr. Müller, Ueber die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Verh. d. 20. Congr. für innere Med. 1902.

2) Erich Meyer, Angegeben sub 1.

3) Schmoll und Socin, Angegeben sub 1.

4) Bossart und Schmoll, Angegeben sub 1.

nur kleinere tuberculöse Herde vorhanden sind. Was bei diesen nur undeutlich, nur in geringem Grade ausgesprochen erscheint, das tritt bei der käsigen Pneumonie in grossem Maassstabe auf. Wir finden gerade hierdurch eine Bestätigung für die Annahme eines toxischen Eiweisszerfalles auch bei den leichteren Fällen. Doch fällt derselbe bei diesen, entsprechend den geringeren anatomischen Veränderungen, geringer aus. Die principielle Frage aber, ob überhaupt ein toxischer Eiweisszerfall bei der Tuberculose anzunehmen ist, findet durch den gewaltigen Eiweissumsatz bei der Pneumonia caseosa eine gewichtige Bestätigung.

B. Tuberculin-Fieber.

Die fieberhafte Reaction, welche beim Tuberculösen schon durch die Injection kleinster Mengen von Tuberculin erzeugt wird, gab Veranlassung zu mehrfachen Untersuchungen des Eiweissstoffwechsels bei diesem „künstlichen“ Fieber. Dieselben waren um so mehr am Platze, als es von Wichtigkeit war, festzustellen, ob durch die Koch'schen Injectionen nicht etwa ein den Organismus direct schädigender Eiweisszerfall eintrete. Dem Forscher bot dieses experimentelle Fieber andererseits eine bequeme Gelegenheit zum Vergleiche des Stoffwechsels im afebrilen und im febrilen Zustande, wenigstens zur Untersuchung der Wirkung eines acut einsetzenden und kurz dauernden Fiebers. Ohne auf alle die Theorien einzugehen¹⁾, welche über die Ursache der Temperatursteigerung in Folge des Tuberculins entstanden, wollen wir uns, da von denselben auch bis heute noch keine über den Werth einer Hypothese hinausgekommen ist, zunächst mit den Folgen der Koch'schen Injection für die Temperatur des tuberculösen Individuums befassen und Folgendes festhalten: Der fieberlose oder nur gering fiebernde Tuberculöse „reagirt“ auf Injection von 1—2 Milligrammen Tuberculin-Koch mit Temperatursteigerung verschieden stark. Es tritt ziemlich rasch Gewöhnung ein, worauf unter Steigerung der Dosis aufs neue Fieber hervorgerufen werden kann. Schliesslich rufen selbst Injectionen in 100 facher Stärke der Anfangsdosis kein Fieber mehr hervor. Das Fieber selbst ist in der Regel stürmisch, die Temperatur steigt rasch, häufig unter Schüttelfrost, an, hält sich nur einige Stunden auf der Höhe, selten dauert es einige Tage, und fällt dann häufig unter Schweissausbruch ähnlich einer Krise ab. Es unterscheidet sich also von dem „Spontanfieber“ bei Tuberculose ziemlich wesentlich. Denn letzteres macht, mit Ausnahmen, in der Regel keinen so gewaltigen Allgemeineffect. Manche Phthisiker haben keine Ahnung, dass sie überhaupt fiebern, das Koch'sche Tuberculin-Fieber dagegen übt in der Regel einen das subjective Befinden ganz gehörig alterirenden Effect aus. Es liegt das an dem acuten Charakter des Vorganges, an der plötzlichen Wirkung des Giftes in einem nicht oder nur wenig an dasselbe gewohnten Körper.

Das „Tuberculin“ wird von v. Jaksch¹⁾ unter den Vergiftungen

1) v. Jaksch, Die Vergiftungen. Nothnagel's Handbuch der spec. Path. und Ther. Bd. I. S. 522.

Toxalbuminen abgehandelt. Es sind das pflanzliche und thierische Eiweisskörper (Peptone, Albumosen, Globuline), welche giftige Eigenschaften besitzen. „Injection von 0,001 cem Tuberculin (alt) rufen Tuberculösen Schüttelfrost, mehrstündiges, ja mehrtägiges Fieber, Exantheme und Exantheme der verschiedensten Art hervor“ (v. Jaksch). Aber die von verschiedenen Seiten dargestellten Eiweisskörper, das Toxalbumin Hammerschlag's, das Alkaloid Zülzer's, das Toxoein Weyl's, die Toxalbumine Hoffmann's die „gesuchten Tuberkelgifte“ sind, muss nach v. Jaksch dahingestellt bleiben. Ausser dem ursprünglichen Tuberculin hat Koch vor einigen Jahren noch einige Modifikationen desselben dargestellt, das sog. T. R. und das T. O.

Ueber die Wirkung des alten Tuberculins auf den Stoffwechsel liegen ziemlich zahlreiche Beobachtungen vor, aber auch das T. R. wurde von einer Seite nach dieser Richtung geprüft.

1. F. Hirschfeld's¹⁾ Fälle.

Versuchsanordnung: Die Pat. erhielten mehrere Tage hindurch gleiche abgewogene Nahrungsmenge, und zwar wenig Eiweiss, dagegen reichlicher Kohlehydrate und Fette, auch Alkohol. Der N-Gehalt der Kost wurde berechnet, als Verlust im Koth 1,5—2 g angenommen. Nach 2—3 tägiger Vorperiode wurde die erste Einspritzung gemacht. In Folge des eintretenden Fiebers meist Appetitmangel eintrat, so wurde der Versuch in der Regel mit dem Injectionstage beendet.

I. D., 36jähr. Frau, 45 kg. Mittlerer Ernährungszustand. Seit 1 Jahre Brustbeschwerden. „An beiden Seiten vereinzelte Rasselgeräusche.“ Husten mässig, kein Auswurf. Febris hect. (36,4—37,7).

| | |
|--|----------------------------|
| Versuchs-Tag: N im Harn 6,51 g | } Temp. 38,8° i. ax. |
| „ N „ „ 7,23 g nach Injection von 0,002 Tuberculin | |
| „ N „ „ 6,71 g | |
| N-Vermehrung = 0,7 g | |

II. 25jähr., ziemlich kräftig gebaute Wärterin, 57 kg. Seit 4 Wochen Nachtbeschwerden und Brustbeschwerden. An beiden Spitzen vereinzeltes Rasseln.

| | N | Phosphate | Temp. |
|----------------------------------|-------|-----------|-------|
| Vor Injection | 9,87 | 1,61 | — |
| Injectionstag (0,005 Tub.) . . . | 10,91 | 1,85 | 38,0° |

N-Vermehrung 1,0 g.

III. Sch., 37jähr. ziemlich schwächlich gebauter abgemagerter Mann, 45 kg. 1/2 Jahre Brustbeschwerden. An beiden Spitzen zahlreiches kleinblas. Rasseln. Sputum TB.

| | N | Phosph. | Temp. |
|-----------------------------------|------|---------|------------------------|
| Vor der Injection | 6,71 | 1,41 | — |
| Nach der Injection { 1. Tag . . . | 9,02 | 1,48 | 40,6° (6 Stunden lang) |
| (0,003 Tub.) { 2. „ . . . | 8,59 | 1,51 | |

N-Vermehrung 2,3 + 1,9 g.

1) F. Hirschfeld, Stoffwechseluntersuchungen bei Lungentuberculose nach Anwendung des Koch'schen Mittels. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 29.

IV. W., 27 jähr. schlank gebauter, ziemlich abgemagerter Mann. Krank seit 1 Jahre. Auf der einen Brustseite deutliche Dämpfung. Auf beiden Spitzen kleinblas. Rasseln (TB?).

1. Versuchs-Tag N im Harn 7,39 g Temp. 38,0°
2. „ N „ „ 8,7 g nach Injection von 0,003 Tub. „ 40,2°
- N-Vermehrung 1,3 g.

V.1) R., 23jähr. abgemagerte, schwächlich gebaute Frau. Im Anschluss an Influenza rapid verlaufende Lungentuberculose. „Auf der ganzen Brust zahlreiches klingendes Rasseln, links vorn oben Percussionsschall tymp.“ Temp. 38—40°. Nach Injection von 0,001—0,002 Tuberculin keine Aenderung der Temp., ebenso gleiche N-Ausscheidung im Harn. „Pat. konnte nur 2—4 Eier, Rothwein und Suppen nehmen, pro die = 3—5 g N und schied dabei im Harn aus:

6,67 g N

6,27 g N (nach Injection von 0,010 Tub.)

VI. H., 43jährige mässig kräftige Frau mit schwerem Diabetes. Seit 1 Jahr Brustbeschwerden, seit längerer Zeit Fieber. Rechts oben gedämpfter tympanitischer Schall, kleinblasiges, zum Theil klingendes Rasseln; im Sputum reichlich Tuberkelbacillen. Temp. 37,5—40°.

N im Harn: 11,5—13,0 g pro die.

Tuberculininjection ändert nichts an der N-Ausscheidung, ebenso an der des Zuckers und an der Temperatur.

VII. E., 21jähr. Mann, 45 kg, schwerer Diabetes. Schlanker Körperbau, starke Abmagerung, Kräfteverfall. Links oben reichlich kleinblasiges Rasseln und Verkürzung des Percussionsschalles. Temp. 37,0—39,5.

| | N | P | Zucker | Temp. |
|-------------------------|-------|------|--------|-------|
| 1. Versuchs-Tag | 11,52 | 1,55 | 85,4 | — |
| 2. „ 0,002 Tub. . . . | 11,92 | 1,68 | 77,2 | 40,1° |
| 3. „ | 11,28 | 1,71 | 79,3 | — |

Hirschfeld zieht aus diesen Versuchen folgende Schlüsse:

1. Tritt keine Temperaturerhöhung auf die Einspritzung hin ein, so zeigt sich auch keine Vermehrung des Harn-Stickstoffs.
2. Bei fieberhafter Reaction übertrifft die N-Ausfuhr im Harn die N-Einnahme, und zwar um so mehr, je höher die Temperatur ansteigt.
3. „Bei Phthisikern, welche schon fieberten, wurde ein stärkerer Zerfall von Körpereiwiss beobachtet, gleichgültig, ob die Temperatur annähernd die gleiche blieb, oder nach der Einspritzung etwas anstieg.“
4. Die Harnmenge ist während des Fieberanfalles nicht vermindert, sondern eher etwas vermehrt.
5. Phosphate und Chloride zeigten, auch wenn „der Harn von einzelnen Tageszeiten und insbesondere der fieberhaften Reactionsperiode in Untersuchung gezogen wurde“, keine deutliche Ver-

1) cfr. S. 311.

änderung, Zucker- und Acetonausscheidung der Diabetiker blieben gleich.

6. „Auch bei reichlicher Ernährung wird durch Einspritzung mit dem Koch'schen Mittel ein Zerfall von Organ-eiweiss hervorgerufen. Dieser Werth ist jedoch nicht bedeutend¹⁾. Wird ein wesentlich grösserer Eiweisszerfall gefunden, so wird man denselben meist auf unzureichende Ernährung beziehen dürfen. Eben dieser letztere Umstand ist auch der Grund grösserer Gewichtsverluste.“

2. G. Klemperer's²⁾ Fälle.

Versuchsordnung: „Es wurde der N-Gehalt des Urins in laufender Weise bei mehreren Pat. untersucht, die bei ausreichender Ernährung sich im N-Gleichgewicht befanden.“

1. Bl. A., 17jähr. Lehrling, Mutter an Tuberculose gestorben, vor $\frac{1}{2}$ Jahre inn mit Haemoptoe, die bisher 9 mal autrat. Seitdem Abmagerung, Nachtsweisse. Eine methodische Ernährung hob das Körpergewicht vorübergehend $2\frac{1}{2}$ kg.

Status: Sehr abgemagerter grosser Mann. Thorax höchst paralytisch. Beiderige Infiltration der oberen Lappen, namentlich links. Sputum spärlich, mit vielen M. tuberculosis. Hectisches Fieber bis $38,2^{\circ}$. Respir. dauernd beschleunigt bis 44. Körpergewicht 49 kg.

Einnahmen pro die:

$$\begin{array}{l} 11,2 \text{ g N} = \text{ca. } 287 \text{ Cal.} \\ 185 \text{ KH} = \text{,, } 762 \text{ ,,} \\ 54 \text{ Fett} = \text{,, } 502 \text{ ,,} \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} 11,2 \text{ g N} \\ 185 \text{ KH} \\ 54 \text{ Fett} \end{array}} \right\} = 1264 \text{ Cal.} \left. \vphantom{\begin{array}{l} 11,2 \text{ g N} \\ 185 \text{ KH} \\ 54 \text{ Fett} \end{array}} \right\} = 1550 \text{ Cal.} = 32 \text{ Cal. pro Kilo}$$

Cal. aus Eiweiss = ca. 19 pCt.

„ „ KH = „ 49 „
„ „ Fett = „ 32 „

$$\text{Cal. } \frac{\text{N-frei}}{\text{N}} = 4,4$$

Zusammensetzung der Nahrung:

1 Liter Suppe
1 „ Milch
2 Schrippen
40 g Butter
2 Eier

1) „Der höchste Werth wurde bei Fall III gefunden, welcher am 1. Tage 2,3, 2. 1,9 g N mehr ausschied, als er aufnahm“, = 26 g Eiweiss = 120 g Fleisch. In anderen Fällen war die Mehrausscheidung geringer, sie betrug am 1. Tage meist um 1 g N, entsprechend 6 g Eiweiss oder 30 g Muskelfleisch“.

2) G. Klemperer, Die Einwirkung des Koch'schen Heilmittels auf den Stoffwechsel Tuberculöser. Deutsche med. Wochschr. 1891. S. 545.

| Datum | Tuberculin- injection mg | Temperatur | Harn N-gr | Körp.-Gew. kg | Bemerkungen |
|---------------|--------------------------------|------------|-----------|---------------|---|
| 19. XI. 1890 | — | 38,0 | 8,98 | 49 | Koth-N nicht untersucht, Bilanz daher auch aus diesem Grunde nicht möglich. |
| 20. XI. 1890 | 1 | 38,6 | 9,87 | — | — |
| 21. XI. 1890 | 2 | 38,7 | 10,53 | — | — |
| 22. XI. 1890 | 4 | 38,9 | 10,12 | — | — |
| 23. XI. 1890 | 5 | 38,8 | 10,07 | — | — |
| 24. XI. 1890 | — | 37,6 | 8,97 | — | — |
| 25. XI. 1890 | 10 | 39,7 | 8,48 | — | — |
| 26. XI. 1890 | — | 37,4 | 10,53 | — | Nachträgliche N-Steigerung! |
| 27. XI. 1890 | 10 | 39,3 | 11,05 | 48,5 | — |
| 28. XI. 1890 | — | 37,5 | 9,74 | — | Nachträgliche N-Steigerung! |
| 29. XI. 1890 | 10 | 38,3 | 6,61 | — | — |
| 30. XI. 1890 | — | 37,8 | 9,69 | — | Nachträgliche N-Steigerung! |
| 1. XII. 1890 | 10 | 38,0 | 15,17 | — | Starke Dyspnoe, 72 Resp.! |
| 2. XII. 1890 | — | 37,7 | 13,5 | — | — |
| 3. XII. 1890 | 10 | 38,7 | 13,58 | — | — |
| 4. XII. 1890 | — | 37,5 | 13,23 | — | — |
| 5. XII. 1890 | 10 | 38,0 | 14,47 | 48,0 | — |
| 6. XII. 1890 | — | 37,5 | 11,56 | — | — |
| 18. XII. 1890 | (XIV. inj.) 15 | 38,3 | 11,2 | — | — |
| 3. I. 1891 | (XX. „ 50 | 37,5 | 9,85 | 48,5 | — |

II. Schw. W., 32jähriger Schlosser. Keine hereditäre Belastung. Lungenkrank seit 4 Jahren. Seit 6 Wochen Verschlechterung.

Status: Mässige Abmagerung, ziemlich anämisch. Lunge rechts oben gedämpft bis zum III. I.-C., daselbst Bronchialathmen und klingendes Rasseln. Links über der Clavicula geringe Dämpfung mit hörbarer Expiration und kleinblasigem klanglosem Rasseln, Sputum gering, viel Tuberkelbacillen. Kein Fieber. Appetit gut. Körpergewicht 56,5 kg.

Einnahmen pro die:

$$\left. \begin{array}{l} 16,8 \text{ g N} = \text{ca. } 430 \text{ Cal.} \\ 331 \text{ KH} = \text{„ } 1350 \text{ „} \\ 54 \text{ Fett} = \text{„ } 500 \text{ „} \end{array} \right\} 1850 \text{ } = 2280 \text{ Cal.} = 40 \text{ Cal. pro Kilo}$$

Cal. aus Eiweiss = ca. 19 pCt.

„ „ KH = „ 59 „
„ „ Fett = „ 22 „

$$\text{Cal. } \frac{\text{N-frei}}{\text{N}} = 4,3$$

Zusammensetzung der Nahrung:

1 Liter Suppe
1 „ Milch
2 Eier
40 g Butter
70 g Schabefleisch
250 g Brod
2 Weissbröden

| Datum | Tuberculin- injectionen mg | Temperatur | Harn N-gr | Körp.-Gw. kg | B e m e r k u n g e n |
|--------------|--------------------------------------|------------|-----------|--------------|--|
| 23. XI. 1890 | — | 36,9 | 13,5 | 56,5 | Koth-Analysen wurden nicht ausgeführt. |
| 24. XI. 1890 | 2 | 38,2 | 14,74 | — | |
| 25. XI. 1890 | 4 | 39,4 | 14,61 | — | |
| 26. XI. 1890 | — | 37,4 | 16,54 | 55,5 | Nachträgliche (epikritische) N-steigerung. |
| 27. XI. 1890 | 6 | 37,5 | 14,36 | — | |
| 28. XI. 1890 | 8 | 37,0 | 11,47 | — | — |
| 29. XI. 1890 | — | 37,4 | 14,56 | — | Nachträgliche (epikritische) N-steigerung. |
| 30. XI. 1890 | 10 | 38,8 | 14,32 | — | |
| 1. XII. 1890 | — | 37,3 | 14,42 | — | — |
| 2. XII. 1890 | — | 36,8 | 14,89 | — | — |
| 3. XII. 1890 | 10 | 37,9 | 12,39 | — | — |
| 4. XII. 1890 | 10 | 37,8 | 15,12 | — | — |
| 5. XII. 1890 | — | 37,3 | 14,2 | 56 | — |
| 6. XII. 1890 | 20 | 40,0 | 17,52 | — | Sofortige N-steigerung. |
| 7. XII. 1890 | — | 39,9 | 16,52 | — | — |
| 5. I. 1891 | (XIX. Inj.) 60 | 36,7 | 14,12 | — | Keine Reaction mehr! |
| 6. I. 1891 | — | 36,9 | 13,95 | 58 | |
| 14. I. 1891 | (XXIII.) 100 | 37,0 | 13,86 | — | |
| 16. I. 1891 | — | 36,8 | ? | 59 | |

III. L., Otto, 38jähr. Schlosser, Mutter an Tuberculose gestorben. Dauer der Krankheit bereits 4 Jahre.

Status: Mittelgross, ziemlich kräftig, Brustkorb gut gebaut. Rechts Dämpfung bis herab zur 3. Rippe, Bronchialathmen und klingendes Rasseln; Lunge links oben gedämpft bis zur 2. Rippe, Athmung wie rechts. Sputum mässig reichlich, mit spärlichen Bacillen. Fieberfrei. Appetit gut. Körpergewicht 57 kg.

Einnahmen pro die:

11,2 g N = ca. 287 Cal.
186 g KH = „ 763 „
88 g Fett= „ 818 „

} 1580 Cal.

= 1870 Cal. = 33 Cal. pro Kilo

Cal. aus Eiweiss = ca. 15 pCt.
„ „ KH = „ 41 „
„ „ Fett = „ 44 „

Cal. $\frac{\text{N-frei}}{\text{N}}$ = 5,5

Zusammensetzung der Nahrung:

- 1 Liter Suppe
- 1 „ Milch
- 2 Schrippen
- 2 Eier
- 80 g Butter

| Datum | Tuberculin- injection mg | Temperatur | Harn N-gr | Körp.-Gew. kg | Bemerkungen |
|---------------|--------------------------------|------------|-----------|---------------|----------------------------|
| 27. XI. 1890 | 15 | 37,5 | 10,54 | 57 | Koth-N nicht bestimmt. |
| 28. XI. 1890 | — | 37,3 | 9,28 | — | — |
| 29. XI. 1890 | — | 36,8 | 8,46 | 57,5 | — |
| 30. XI. 1890 | 20 | 37,4 | 8,89 | — | — |
| 1. XII. 1890 | — | 37,7 | 10,68 | — | — |
| 2. XII. 1890 | — | 36,8 | 9,56 | — | — |
| 3. XII. 1890 | VII. 30 | 38,5 | 10,96 | — | — |
| 4. XII. 1890 | — | 36,8 | 9,42 | — | — |
| 5. XII. 1890 | VII. 40 | 37,1 | 8,68 | 58 | — |
| 8. XII. 1890 | IX. 50 | 39,0 | ? | — | — |
| 12. XII. 1890 | X. 50 | 37,5 | 13,22 | 58 | Epikritische N-Steigerung. |
| 14. XII. 1890 | — | 36,6 | 10,0 | — | — |
| 15. XII. 1890 | XI. 60 | 37,5 | ? | — | — |
| 16. XII. 1890 | — | 37,3 | 9,79 | — | — |
| 17. XII. 1890 | — | 37,8 | 8,98 | — | — |
| 18. XII. 1890 | — | 37,1 | 9,17 | 58 | — |
| 20. XII. 1890 | XII. 70 | 38,8 | 8,52 | — | — |
| 21. XII. 1890 | — | 38,3 | 7,63 | — | — |
| 22. XII. 1890 | XIII. 70 | 37,0 | 6,66 | — | — |
| 23. XII. 1890 | — | 38,2 | ? | — | — |
| 24. XII. 1890 | — | 36,9 | ? | 58,5 | — |
| 25. XII. 1890 | XIV. 80 | 37,2 | ? | — | — |
| 26. XII. 1890 | — | 38,3 | ? | — | — |
| 27. XII. 1890 | XV. 80 | 36,6 | ? | — | — |
| 28. XII. 1890 | — | 37,3 | ? | — | — |
| 29. XII. 1890 | — | 37,0 | 7,28 | 59 | — |
| 30. XII. 1890 | — | 36,8 | 7,04 | — | — |
| 31. XII. 1890 | XVI. 90 | 37,8 | ? | — | — |
| 1. I. 1891 | — | 37,8 | ? | 59,5 | — |

Auch Klemperer gelangt aus seinen Versuchen zunächst zu dem Schlusse, dass das Koch'sche Mittel eine, wenn auch nicht bedeutende Steigerung der Eiweisszersetzung hervorrufe. Die Ursachen derselben sieht er in dem Fieber und in der meist eintretenden Steigerung der Athmungsfrequenz (A. Fränkel's Steigerung der Eiweisszersetzung bei Dyspnoe). Die Gewöhnung an das Tuberculin, die Toleranz für grösseren Dosen drückte sich auch im Stoffwechsel aus. Indess glaubt Kl., dass kein absoluter Parallelismus bestehe zwischen den geringeren Temperatursteigerungen und der allmählich geringeren Erhöhung der Eiweisszersetzung; sondern er meint, es liege hier „eine Thatsache vor, wie sie bei der Einwirkung anderer Toxine bisher nicht bekannt war“. Zwingend erscheint mir diese Hypothese nicht zu sein. Denn sie ist hauptsächlich gestützt auf Beobachtungen an nicht näher aufgeführten Patienten, bei denen Kl. über regelmässige und exacte Stoffwechseluntersuchungen nicht verfügte, und nur zu Anfang und gegen Ende der Cur bei „in Ganzen gleicher Ernährung“ N-Bestimmungen im Harn ausgeführt hat. Mir scheinen nicht einmal die angeführten Fälle Beispiele „exacte Stoffwechseluntersuchungen“ zu sein. Jedenfalls lehren die Untersuchungen

is, die z. Th. über grosse Zeiträume ausgedehnt sind, und sich durch führung grosser Dosen von Tuberculin auszeichnen, dass bei jenen erculösen, welche sich an das Mittel gewöhnen — in dem Sinne, dass ie von Fieber begleitete Reaction mehr eintritt — auch die Stoff- hselverhältnisse, speciell die Eiweisszersetzung nicht mehr alterirt l, obwohl Tuberculin weiter injicirt wird.

3. Fälle von A. Loewy¹⁾.

(Wir kommen auf dieselben später anlässlich der Besprechung des iratorischen Stoffwechsels noch einmal zurück.)

A. Loewy gab seinen Versuchspersonen pro Tag 125—200 g ge- enes fettfreies Fleisch, 1—1½ Liter Kindermilch, 2 Eier, 3—8 meln, eine Diät, welche nach seiner Angabe zwar „nicht im Stande , die Abgabe von Körpereiwiss ganz zu verhindern; aber einmal sei de dies im Interesse der Deutlichkeit der den Eiweisszerfall be- enden Resultate als vortheilhaft zu betrachten, sodann habe man uf Rücksicht nehmen müssen, dass eine reichlichere und consistentere rung an den Fiebertagen vielleicht nicht ganz verzehrt worden wäre dadurch die Ergebnisse, soweit es sich um ein Bild des gesamten fwechsels handelt, nicht verwerthbar geworden wären“.

I. (V.) Kr., 27jähr. Arbeiter, 80 kg. Phthis. pulm. incip., leichte Febris hect. i—37,9°.)

Einnahmen nicht genau angegeben.

| Datum | Tuberculin- injection Milligramm | Temp. | Harn-N Gramm |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------------|
| 5. XII. 90 | — | 37,6—37,7 | 12,61 |
| 6. XII. 90 | — | 37,6—37,9 | 10,68 |
| 7. XII. 90 | 3 | 37,6—37,9 | 11,75 |
| 8. XII. 90 | — | normal | 12,29 |
| 9. XII. 90 | 6 | 37,8—38,5 | 14,01 |
| 10. XII. 90 | — | 37,8 | 11,87 |
| Mittel des Vers. bei Normaltemperatur | | | 11,838 |
| Mittel des Vers. bei Fieber | | | 14,013 |

Erhöhung des N-Umsatzes um 2,175 gr N = 18 pCt.

1) A. Löwy, Stoffwechseluntersuchung im Fieber und bei Lungenaffectationen chow's Archiv. 1891. Bd. 126. S. 218 ff.). — Die Wirkung der Koch'schen sigkeit auf den Stoffwechsel des Menschen. Berliner klinische Wochenschrift. . S. 93.

II. (VI.) K., 45jähr. Maschinenbauer, 50 kg. Phthis. progress.

| Datum | Tuberculin- injection Milligramm | Temp. | Harn-N Gramm | Bemerkungen |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------------|------------------|
| 13. XII. 90 | — | 37,7 | 12,05 | Spontanes Fieber |
| 14. XII. 90 | — | 37,6 | 13,79 | |
| 15. XII. 90 | — | 38,7 | 15,18 | |
| 16. XII. 90 | 3 | 37,9—38,7 | 16,32 | |
| 17. XII. 90 | — | normal | 15,09 | |
| 18. XII. 90 | 8,5 | 37,2—40,2 | 16,82 | |
| Mittel des Vers. bei Normaltemperatur | | | 12,92 | (13., 14. XII.) |
| Mittel des Vers. bei Fieber | | | 16,57 | (16., 18. XII.) |

Erhöhung des N-Umsatzes um 3,65 gr N = 28 pCt.

Auch diese beiden Versuche, von denen der erste eine beginnende, der zweite eine vorgeschrittene Phthise betraf, ergaben also eine Steigerung des N-Umsatzes, als deren Ursache Loewy Dyspnoe (im Sinne Fränkel's) oder den Mangel an Fett oder Zucker erachtet. Dass ich selbst von diesen beiden Ansichten nur die letztere theile, will ich hier nicht ausführen¹⁾. Im II. Falle fügte es der Zufall, dass am Tage vor der Tuberculininjection spontan Fieber eintrat. Die N-Ausscheidung im Harn hob sich sofort um 1 g, also ganz ähnlich wie in den bisher betrachteten Fällen plötzlicher Temperatursteigerung durch Tuberculin. Die am Tage darauf injicirte Tuberculindosis steigerte die Temperatur bis annähernd zur selben Höhe (38,7°). Die N-Ausscheidung betrug aber um circa 2 g mehr, als vor dem Spontanfieber, also das Doppelte mehr als die Steigerung am Tage des Spontanfiebers betragen hatte. Auch am Tage nach der Fieber-Reaction ist bei normaler Temperatur die N-Ausfuhr gegen früher noch erhöht. Ob nun bei gleicher Wirkung auf die Temperatur dem Tuberculin ein stärkerer Einfluss auf die Eiweiss-zersetzung zukommt, als den spontan im Organismus von den tuberculösen Herden aus wirkenden Giften, wie das bei oberflächlicher Betrachtung aus diesem Vergleiche vielleicht hervorgehen möchte, dürfte dahingestellt sein. Die gegen das Spontanfieber erhöhte N-Ausscheidung am Tuberculintage erklärt sich wahrscheinlicher aus einer Summirung noch nicht ausgeschiedenen Stickstoffes (epikritisch, bezw. Nachwirkung) des vorhergehenden Tages und des infolge des Tuberculins erhöhten Eiweissumsatzes. Sehen wir diese Nachwirkung doch auch am Tage nach der Tuberculininjection gegeben. Dem folgenden Tage, an dem eine solche

1) May, Der Stoffwechsel im Fieber. S. 45 ff.

Wirkung oder Verzögerung in der N-Ausscheidung wohl nicht mehr Betracht kommt und der trotzdem auch eine dem ersten Injections- annähernd gleiche Steigerung der N-Ausscheidung zeigt, entspricht h eine beträchtlich höhere Steigerung der Temperatur (40,2°).

Ueber drei weitere Versuche¹⁾, angestellt an Anfangsphtisern, l nur die Resultate des Gaswechsels zahlenmässig mitgetheilt, doch den N-Bestimmungen ausgeführt, aber nur deren Ergebniss mitgete- lt. Dasselbe ist kurz folgendes:

1. Nach einer Injection, die kein Fieber erzeugte, blieb die N-Aus- eidung gleich.

2. Bei fieberhafter Reaction war „eine Erhöhung der N-Ausscheidung r erkennbar, aber doch nur in sehr geringem Maasse ausgesprochen“.

Die bisher angeführten Versuche sind unter Anwendung des alten eh'schen Tuberculins ausgeführt. Ueber die Wirkungsweise der neuen ereculinpräparate besitzen wir nur Untersuchungen Mitulescu's²⁾. würde zu weit führen, wollte ich dieselben in extenso wiedergeben, an ein paar Fällen soll ausführlich gezeigt werden, wie es der Autor angelegen sein liess, durch mühevollen und, soweit das bei einem so ssen Kranken-Materiale durchführbar ist, auch exacte Versuche die ge nach dem Eiweissumsatze unter dem Einflusse der neuen Tuber- ne zu fördern. Es handelt sich im Ganzen um zehn Versuchsreihen, en jede meist ca. 2—4 Wochen durchgeführt sind³⁾.

I. E. K., 22jähr. Mechaniker, aus gesunder Familie. Seit 2 Jahren lungen- end. Ernährungszustand gut, kein Fieber. Infiltration beider Lungenspitzen (Schall- hw. und trockenes kleinblasiges Rasseln), Tuberkelbacillen im Auswurfe.

Versuchsdauer: 15 Tage.

| Ausgabe | | | | | | | Bilanz | | Temperatur | Einspritzung mg | Leukocyten |
|---------|-------|---------|------------------------|--------|-------|-------------|---------|---------|------------|--------------------|------------|
| Koth | | Urin | | | | | | | | | |
| N | P | Datum | Menge spec. Gew. | N | P | P organ. | N | P | | | |
| 51,66 | 1,266 | 30. IV. | 1200 | 12,71 | 2,563 | 0,120 | — 0,02 | + 0,136 | 36,2—36,9 | TO 0,01 | 7300 |
| | | | 1017 | | | | | | | | |
| | | 1. V. | 1300 | 12,528 | 2,603 | 0,110 | + 0,164 | + 0,106 | 36,2—36,9 | | |
| | | | 1015 | | | | | | | | |
| | | 2. V. | 1120 | 12,816 | 2,813 | 0,110 | — 0,124 | + 0,114 | 36,0—36,9 | | |
| | | | 1016 | | | | | | | | |
| | | 3. V. | 1500 | 12,72 | 2,803 | 0,110 | — 0,028 | + 0,014 | 36,2—36,8 | | 8250 |
| | | | 1014 | | | | | | | | |

1) Berl. klin. Wochschr. 1891. S. 93.

2) Mitulescu, Einfluss des neuen Tuberculins auf den Zellstoffwechsel. Dtsch. l. Wochschr. 1902. No. 39, 40.

3) Leider findet man auch in diesen Versuchen eine solche Menge von Rechen- : Druckfehlern, dass ich nur wünschen kann, dass die Hauptresultate hierdurch it getrübt werden. Auch diese Serien nachzurechnen, fehlte mir die Zeit.

| Einnahmen | | Ausgaben | | | | | | | Bilanz | | Temperatur | Einspritzung |
|-----------|-------|----------|------|--------|------------------------|-------|-------|-------------|---------|---------|-------------|--------------|
| | | Koth | | Urin | | | | | | | | |
| N | P | N | P | Datum | Menge spec. Gew. | N | P | P organ. | N | P | | mg |
| 14,62 | 4,113 | 1,42 | 0,98 | 4. V. | <u>1300</u> | 12,58 | 2,603 | 0,090 | + 0,112 | + 0,116 | 36,8—36,4 | TO 0,03 |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| | | | | 5. V. | <u>1200</u> | 12,16 | 2,48 | 0,090 | + 0,532 | + 0,112 | 36,0—37,5 | |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| | | | | 6. V. | <u>1350</u> | 12,65 | 2,59 | 0,110 | + 0,042 | + 0,119 | 37,2 - 36,8 | |
| 13,48 | 3,612 | | | | <u>1016</u> | | | | | | | TR 0,01 |
| | | | | 7. V. | <u>1400</u> | 12,42 | 2,62 | 0,100 | + 0,78 | + 0,413 | 37,3—36,8 | |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| | | | | 8. V. | <u>1300</u> | 12,17 | 2,41 | 0,100 | + 1,03 | + 0,593 | 36,9—36,7 | |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| 14,62 | 4,113 | | | 9. V. | <u>1200</u> | 12,03 | 2,23 | 0,090 | + 1,17 | + 0,81 | 36,6—36,9 | |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| | | | | 10. V. | <u>1150</u> | 12,52 | 2,58 | 0,090 | — 0,46 | — 0,538 | 36,8—38,8 | |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| | | | | 11. V. | <u>1350</u> | 12,98 | 2,916 | 0,120 | — 0,92 | — 0,404 | 38,8—37,0 | |
| | | | | | <u>1016</u> | | | | | | | |
| | | | | 12. V. | <u>1150</u> | 12,41 | 2,696 | 0,090 | + 0,79 | + 0,347 | 37,5—36,8 | |
| | | | | | 1015 | | | | | | | |
| | | | | 13. V. | <u>1200</u> | 12,25 | 2,515 | 0,080 | + 0,95 | + 0,538 | 36,6—36,7 | |
| | | | | | 1014 | | | | | | | |
| | | | | 14. V. | <u>1300</u> | 11,82 | 2,46 | 0,080 | + 1,38 | + 0,693 | 36,6—36,9 | |
| | | | | | 1013 | | | | | | | |

Wir sehen, dass vom 30. April bis 9. Mai bei afebrilem Zustande ein allmählig zunehmender, allerdings sehr geringer Ansatz von Eiweiss sich einstellt, der auch durch die beiden ersten Injectionen nicht nennenswerth verzögert wurde. Ein kleines Absinken der N-Bilanz ist, namentlich an dem auf den Injectionstag folgenden Tage, allerdings zu bemerken. Es entspricht diese geringe Steigerung der N-Ausscheidung aus der minimalen fieberhaften Reaction, welche diese beiden Injectionen zur Folge hatten. Bei der dritten Einspritzung, bei der eine Steigerung der Temperatur auf 38,8° eintrat, stellt sich sofort ein N-Deficit von 0.46 bzw. 0,92 g ein, das sich aus der verminderten N-Einfuhr nicht erklärt, denn die N-Ausscheidung im Harn wurde nicht nur nicht kleiner, sondern sogar grösser als an den vorausgehenden Tagen. Nach Ablauf der Reaction hebt sich die Appetenz, so dass Patient wieder die vorher gereichte Nahrungsmenge aufzunehmen im Stande ist. Es erfolgt rasch ein Wiederersatz des verloren gegangenen Eiweisses, und zwar wird, wie es scheint, jetzt energischer angesetzt als vorher.

Der organische Phosphor erfährt, schon von vornherein etwas vermehrt, durch die wirkungsvolle Injection ebenfalls eine Steigerung, um dann auf niedrigere Werthe als sie vorher bestanden hatten, abzusinken.

Der N-Gehalt des Kothes verringert sich etwas, so dass man von er allmähig besseren „Ausnützung“ sprechen kann.

II. Carl F., 22jähr. Kellner, erblich belastet, seit 2 Jahren lungenleidend. Linke Lunge infiltriert.

Versuchsdauer: 34 Tage.

| en | Ausgaben*) | | | | | | | Bilanz | | Temperatur | Einspritzung |
|-----|------------|-------|----------------------------|---------------------------|--------|------------|-------------|---------|---------|-------------|-----------------------|
| | Koth | | Urin | | | | | | | | |
| P | N | P | Datum | Menge u. spec. Gew. | N | P allg. | P organ. | N | P | | mg |
| 164 | 1,32 | 1,194 | 13. bis 14. V. i. M. | 1150 | 13,406 | 2,870 | 0,115 | + 0,286 | — 0,019 | 36,0 — 36,8 | |
| | (D. t.) | | 15. V. | $\frac{1000}{1023}$ | 13,462 | 2,698 | 0,110 | + 0,230 | + 0,158 | 36,0 — 36,8 | TO 0,01 |
| | 1,15 | 1,04 | 16. bis 19. V. i. M. | 1245 | 13,166 | 2,459 | 0,100 | + 0,578 | + 0,502 | 36,2 — 36,8 | |
| | | | 20. V. | $\frac{1140}{1023}$ | 12,998 | 2,94 | 0,100 | + 0,012 | + 0,089 | 36,8 — 38,9 | TO 0,03 |
| 88 | | | 21. V. | $\frac{1200}{1030}$ | 13,985 | 3,298 | 0,120 | — 0,813 | — 0,578 | 39,2 — 36,8 | |
| | | | 22. V. | $\frac{1300}{1022}$ | 13,04 | 2,65 | 0,110 | — 0,422 | + 0,072 | 36,5 — 36,8 | |
| 164 | | | 23. V. | $\frac{1250}{1021}$ | 12,76 | 2,56 | 0,100 | + 1,002 | + 0,464 | 36,2 — 36,8 | |
| | | | 24. bis 28. V. i. M. | 1198 | 12,47 | 2,42 | 0,089 | + 1,226 | + 0,615 | 36,0 — 36,9 | |
| | | | 29. V. | $\frac{1400}{1018}$ | 12,98 | 2,85 | 0,085 | + 0,782 | + 0,189 | 36,2 — 38,5 | TR 0,01 intravenös |
| | | | 30. V. | $\frac{1120}{1030}$ | 13,68 | 3,01 | 0,120 | — 0,948 | — 0,210 | 39,0 — 37,0 | |
| 88 | 1,08 | 0,96 | 31. V. | $\frac{1250}{1019}$ | 12,85 | 2,68 | 0,100 | + 0,635 | + 0,340 | 37,0 — 36,5 | |
| 08 | | | 1. bis 8. VI. i. M. | 1098 | 12,07 | 2,43 | 0,091 | + 1,469 | + 0,618 | 36,0 — 36,8 | |
| 78 | | | 9. VI. | $\frac{1200}{1025}$ | 12,82 | 3,34 | 0,100 | — 0,310 | — 0,220 | 36,2 — 40,0 | TR 0,02 intravenös |
| | | | 10. VI. | $\frac{1100}{1030}$ | 13,19 | 3,06 | 0,120 | — 0,680 | — 0,060 | 38,0 — 36,7 | |
| 213 | | | 11. VI. | $\frac{1350}{1021}$ | 12,45 | 2,56 | 0,090 | + 1,491 | + 0,603 | 36,2 — 36,8 | |
| | | | 15. VI. | $\frac{1200}{1015}$ | 11,52 | 2,31 | 0,080 | + 2,421 | + 0,863 | 36,2 — 36,8 | |

*) Im Originale sind die Ausgaben täglich bestimmt vom 13. V. bis 15. VI. Ich habe Reihen der Abkürzung halber zusammengezogen.

| | Leukocyten | Harnstoff*) | Harnsäure**) |
|----------------------------|------------|-------------|--------------|
| Vor der Injection | 8000 | 35—37 | 0,7 |
| Fieber-Stadium | — | 40—42 | 0,9—1,12 |
| Fieberfreies Stadium . . . | 10—15000 | 34—38 | 0,6—0,8 |

*) Nach Hüfner bestimmt.

**) Nach Salkowski bestimmt.

Das Gesamtergebniss deckt sich im Allgemeinen mit dem des vorigen Versuches. Auf Details einzugehen verbieten die Rechen- oder Druckfehler. Ich finde z. B. als N-Bilanz am 21. Mai ($13.985 + 1.15 = 15.135$, — $13.712 =$) — **1,423 g N**, zu lesen ist — **0,813 g**, also fast die Hälfte weniger(!), für den 22. Mai berechne ich — **0,478** gegenüber den angegebenen — **0,422 g N**.

Von den weiteren Fällen gebe ich der Kürze halber nur die Einnahmen und diejenigen N- und P-Werthe der Ausgaben so weit wieder, als zur Deutlichkeit absolut nothwendig sein dürfte.

III. N. W., 27jähr. Näherin. Keine hereditäre Belastung. Drüsenschwellungen am Halse, Abmagerung. Ueber den Spitzen geringes klein- und mittelblasiges Rassel. Kein Sputum.

Versuchsdauer: 29 Tage.

| Einnahmen N-gr | N | | Harn P organ. | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|-------------------|------|--------|---------------------|----------|------------|--------------|----------|
| | Koth | Harn | | | | | |
| 14,489 | 1,56 | 12,895 | 0,090 | + 0,043 | 36,7—36,8 | — | 2. ✓ 1. |
| | | 12,052 | 0,110 | + 0,886 | 36,0—36,8 | — | 8. ✓ 1. |
| | | 12,463 | 0,120 | + 0,375 | 36,1—37,3 | TO 0,02 mg | 9. ✓ 1. |
| | 1,12 | 12,741 | 0,110 | + 0,637 | 36,3—37,3 | — | 10. ✓ 1. |
| | | 11,842 | 0,110 | + 1,536 | 36,3—36,8 | — | 16. ✓ 1. |
| 12,986 | | 12,65 | 0,120 | — 0,784 | 37,0—37,9 | TO 0,10 mg | 17. ✓ 1. |
| | | 12,781 | 0,110 | — 0,915 | 36,8—38,2 | — | 18. ✓ 1. |
| | | 11,762 | 0,100 | + 1,374 | 36,2—37,0 | — | 23. ✓ 1. |
| 14,256 | | 12,81 | 0,130 | — 0,954 | 36,1—39,2 | TO 0,5 mg | 24. ✓ 1. |
| 12,986 | | 12,721 | 0,100 | — 0,855 | 39,0—38,0 | — | 25. ✓ 1. |
| 14,256 | | 12,55 | 0,100 | + 0,586 | 37,2—36,0 | — | 26. ✓ 1. |
| | | 11,66 | 0,070 | + 1,476 | 36,2—36,5 | — | 30. ✓ 1. |

| | Leukocyten | Harnstoff | Harnsäure |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection | 6500 | 28 | 0,6 |
| Fieber-Stadium | 9000—11000 | 35 | 0,9 |
| Fieberfreie Periode . . . | | 27—30 | 0,5—0,7 |

Resultat: Aehnlich Versuch I und II.

IV. F. J., 31jähr. Fran, abgemagert, Fieber und Nachtschweisse. Ueber beiden Spitzen Schallabschwächung, Bronchialathmen, kleinblasiges Rasseln Links unten Dämpfung und pleurit. Reiben.

Versuchsdauer: 20 Tage.

| Einnahme N-gr | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|------------------|-----------------|-------|----------|------------|--------------|--------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 13.96 | 1.67 | 12.12 | + 0.17 | 36.3—37.0 | | 15. V. |
| | | 11.75 | + 0.54 | 36.3—37.2 | | 16. V. |
| | | 11.65 | + 0.64 | 36.2—37.1 | TO 0.02 mg | 17. V. |
| | 1.28 | 11.25 | + 1.43 | 36.5—37.8 | — | 23. V. |
| 12.79 | | 12.76 | — 1.25 | 36.6—39.8 | TO 0.5 mg | 24. V. |
| | | 12.56 | — 1.05 | 37.8—38.5 | | 25. V. |
| 13.96 | | 11.59 | + 1.08 | 37.5—36.8 | — | 26. V. |
| | | 10.85 | + 1.83 | 36.5—36.9 | — | 30. V. |

| | Leukocyten | Harnstoff | Harnsäure |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection | 7000 | 28—31 | 0.5—0.6 |
| Fieber-Stadium | | 37—39 | 0.8—0.9 |
| Fieberfreie Periode | 9000—14000 | 26—32 | 0.5—0.65 |

Resultat: Aehnlich den bisherigen Fällen.

V. A. H., 43jähr. Arbeiter, keine hereditäre Belastung, 17 Pfund Körpergewichtsabnahme. Beiderseitige Spitzeninfiltration, Tuberkelbacillen im Sputum.

Versuchsdauer: 26 Tage.

| Einnahme N-gr | N | | N Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|------------------|-----------------|--------|----------|------------|--------------|----------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 13.683 | 1.56 | 12.28 | — 0.157 | 36.5—36.8 | | 23. VI. |
| | | 12.47 | — 0.130 | 36.5—37.4 | TO 0.02 mg | 24. VI. |
| | 1.31 | 11.452 | + 0.981 | 36.3—36.8 | — | 30. VI. |
| | | 12.051 | + 0.283 | 36.4—37.5 | TO 0.1 mg | 1. VII. |
| 14.76 | | 11.44 | + 1.970 | 36.4—36.8 | — | 7. VII. |
| 12.45 | | 11.95 | — 0.85 | 36.8—39.2 | TO 0.5 mg | 8. VII. |
| 14.76 | | 12.59 | + 0.82 | 37.2—36.8 | — | 9. VII. |
| | | 11.65 | + 1.96 | 36.6—36.8 | — | 13. VII. |

| | Leukocyten | Harnstoff | Harnsäure |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection | 6500 | 27—31 | 0.45 |
| Fieber-Stadium | | 39 | 0.78 |
| Fieberfreie Periode | 8000—11500 | 26—33 | 0.4—0.55 |

Resultat: Kurze Dauer des massigen Fiebers dementsprechend geringe Erhöhung der Eiweisszersetzung.

VI. V. B., 30jahr. Tapezierer. Vor 5 Jahren rechts Pleurit. exsud. Beiderseitig Spitzeninfiltration, im Sputum Tuberkelbacillen.

Versuchsdauer: 28 Tage.

| Einnahme N-gg | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|------------------|-----------------|--------|----------|------------|--------------|---------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 13,276 | 1,135 | 12,08 | + 0,061 | 36,6—36,8 | — | 14. IV. |
| | | 12,81 | + 0,435 | 36,2—36,8 | TO 0,01 mg | 15. IV. |
| 14,381 | | 12,597 | + 0,649 | 36,3—36,9 | TO 0,03 mg | 18. IV. |
| | 1,165 | 11,85 | + 1,366 | 36,3—36,9 | — | 22. IV. |
| 12,85 | | 12,981 | — 1,305 | 36,2—39,2 | TO 0,05 mg | 23. IV. |
| | | 13,326 | — 1,841 | 38,8—38,9 | — | 24. IV. |
| 14,865 | | 12,684 | + 1,016 | 37,2—36,8 | — | 25. IV. |
| | 0,965 | 11,251 | + 2,649 | 36,6—36,8 | — | 4. V. |
| 13,25 | | 12,928 | — 0,633 | 36,8—38,5 | TO 0,1 mg | 5. V. |
| | | 13,26 | 1,375 | 38,2—37,4 | — | 6. V. |
| 14,865 | | 12,261 | + 1,639 | 37,4—36,8 | — | 7. V. |
| | | 11,91 | + 1,990 | 36,8—36,6 | — | 8. V. |

| | Leukocyten | Harnstoff | Harnsäure |
|-----------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection . . . | 7000 | 30—32 | 0,42—0,5 |
| Fieber Stadium | | 36—39 | 0,78—0,85 |
| Fieberfreie Periode | 9000—15000 | 28—31 | 0,38—0,52 |

Resultat: Bei vorher guter Tendenz zum Eiweissansatz ebenso grosse Neigung zu starkem Eiweisszerfall, wenn sich Fieber einstellt. Keine sehr lebhaften, aber verhältnissmässig langdauernde Reactionen.

VII. U. W., 17jähr. Arbeiterin, erblich belastet. Nachtschweisse, linke Spitze leicht gedampft, über beiden Spitzen Rasseln.

Versuchsdauer: 22 Tage

| Einnahme N-gg | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|------------------|-----------------|--------|----------|------------|--------------|---------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 12,084 | 1,35 | 10,98 | — 0,246 | 36,8—37,1 | — | 2. VI. |
| | | 10,79 | — 0,056 | 36,8—37,2 | TO 0,01 mg | 3. VI. |
| 12,586 | | 10,48 | + 0,656 | 36,2—37,2 | — | 16. VI. |
| 11,86 | | 11,79 | — 1,31 | 36,5—39,2 | TO 0,5 mg | 17. VI. |
| | 1,28 | 11,518 | — 0,938 | 39,0—37,2 | — | 18. VI. |
| 12,586 | | 11,121 | + 0,181 | 36,8—37,2 | — | 19. VI. |
| | | 10,851 | + 0,456 | 36,8—37,6 | — | 22. VI. |

| | Leukocyten | Harnstoff | Harnsäure |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection | 6500 | 27,5 | 0,5 |
| Fieber-Stadium | 8000—12000 | 36 | 0,75 |
| Fieberfreie Periode . . . | | 27—29 | 0,4—0,55 |

Resultat: Geringes Ansatz-Vermögen; durch fieberhafte Reaction mlich starke Abgabe von Eiweiss und langsam erfolgender Wiederersatz.

VIII. J. M.; 34jähr. Schutzmann. Beide Spitzen infiltrirt.
Versuchsdauer: 30 Tage.

| Einnahme N-gr | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|------------------|-----------------|--------|----------|-------------|--------------|---------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 3,865 | 1,226 | 12,28 | + 0,359 | 36,5—36,8 | — | 5. VI. |
| 1,362 | 1,098 | 12,124 | + 0,515 | 36,6—36,8 | TO 0,01 mg | 6. VI. |
| | | 12,127 | + 1,009 | 36,6—36,8 | — | 11. VI. |
| | | 12,551 | + 0,713 | 36,8—37,7 | TO 0,1 mg | 12. VI. |
| | | 12,352 | + 0,912 | 37,5—36,8 | — | 13. VI. |
| 2,461 | . | 11,063 | + 2,201 | 36,6—36,8 | — | 16. VI. |
| | | 11,825 | — 0,462 | 36,8 - 39,4 | TO 0,3 mg | 17. VI. |
| | | 12,316 | — 0,953 | 38,6—37,1 | — | 18. VI. |
| 4,362 | | 11,653 | + 1,611 | 36,8—36,6 | — | 19. VI. |
| 2,225 | | 10,662 | + 2,602 | 36,6—36,8 | — | 25. VI. |
| | | 11,564 | — 0,637 | 36,8—39,1 | TO 1,0 mg | 26. VI. |
| | | 11,854 | + 1,410 | 36,9—36,6 | — | 27. VI. |
| | | 11,154 | + 2,110 | 36,6—36,8 | — | 29. VI. |

Resultat: Sehr starke Tendenz zum Eiweiss-Ansatze; fieberhafte actionen verursachen nur geringe N-Verluste.

IX. G. S., 27jähr. Näherin, erblich belastet, vor 3 Jahren Blutsturz. Beide itzen infiltrirt.
Versuchsdauer: 24 Tage.

| Einnahme N-gr | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|------------------|-----------------|--------|----------|------------|--------------|---------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 11,656 | 1,38 | 10,42 | — 0,144 | 37,0—37,6 | — | 8. VI. |
| 12,652 | 1,461 | 10,88 | — 0,604 | 37,0—38,1 | TO 0,01 mg | 9. VI. |
| | | 10,985 | — 0,709 | 38,1—36,9 | — | 10. VI. |
| | | 11,325 | — 0,346 | 38,0—36,8 | — | 11. VI. |
| | | 11,125 | + 0,066 | 37,0—38,1 | — | 12. VI. |
| | | 11,027 | + 0,166 | 36,8—37,8 | — | 13. VI. |
| | | 10,991 | + 0,201 | 36,8—37,8 | — | 14. VI. |
| | | 10,893 | + 0,278 | 36,8—37,6 | — | 15. VI. |
| | | 10,46 | + 0,711 | 36,8—37,7 | — | 16. VI. |

| Einnahme N-gr | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Dat |
|------------------|-----------------|--------|----------|------------|--------------|-----|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 10,623 | 1,214 | 9,68 | — 0,271 | 36,5—38,5 | TO 0,1 mg | 17. |
| | | 9,83 | — 0,421 | 38,2—37,2 | | 18. |
| 12,652 | | 11,396 | + 0,049 | 36,8—37,9 | | 19. |
| | | 11,185 | + 0,253 | 36,8—37,9 | | 20. |
| | | 10,96 | + 0,478 | 36,8—37,5 | | 21. |
| | | 10,851 | + 0,581 | 37,0—37,6 | | 22. |
| | | 10,65 | + 0,781 | 37,0—37,4 | | 23. |
| 10,623 | | 9,74 | — 0,331 | 36,8—39,2 | TO 0,5 mg | 24. |
| | | 10,141 | — 0,732 | 38,1—37,0 | | 25. |
| 12,652 | | 10,36 | + 1,078 | 38,0—37,0 | | 26. |
| | | 10,751 | + 0,787 | 38,0—36,5 | | 27. |
| | | 10,591 | + 0,847 | 37,5—36,8 | | 28. |

| | Leukocyten | Harnstoff | Harnsäure |
|--------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection | 6000 | 26 | 0,4 |
| Fieber-Stadium | 8000—10000 | 37 | 0,7 |
| Fieberfreie *) Periode | | 25 — 28 | 0,4—0,48 |

*) Pat. war nie völlig afebril.

Resultat: Fall mit leichter Febris hectica, ab und zu Typ versus. Anfänglich negative N-Bilanz, allmälige Besserung im eines geringen N-Ansatzes. Obwohl die N-Bilanz bei jeder Injection n wird, bei höherem Fieber stärker als bei geringerem, zeigt sich wesentliche Aenderung in der N-Curve des Harns: Diese bleibt oder sinkt sogar ab. Es resultirt dies aus der an den Injection bzw. Reactionstagen verminderten N-Einnahme. Wenn auch hier eine gewisse Complication des Versuchsergebnisses eintritt, so man doch so viel behaupten, dass der auf Rechnung der „Rea fallende Theil einer „erhöhten Eiweisszersetzung“ im vorliegenden wesentlich kleiner war als in den vorausgehenden Fällen, wo sich verminderter N-Einnahme ausnahmslos ein Anwachsen der N-Curv Harns constatiren lässt.

X. A. W., 20jähr. Näherin. Vor 4 Jahren Bluthusten, Nachtschweisse. hinten Schallverkürzung, Bronchialathmen, vorn Athmung saccadirt. Im Sputu berkelbacillen.
Versuchsdauer: 29 Tage.

| Einnahmen N gr | N | | N-Bilanz | Temperatur | Einspritzung | Datum |
|-------------------|-----------------|--------|----------|------------|-----------------------|---------|
| | Koth (i. M.) | Harn | | | | |
| 13,071 | 1,228 | 11,921 | — 0,078 | 36,8—38,0 | — | 22. IV. |
| | | 11,961 | — 0,118 | 36,0—38,0 | TO 0,01 mg | 24. IV. |
| | | 12,06 | — 0,217 | 37,0—38,9 | — | 25. IV. |
| 14,125 | | 12,12 | + 0,717 | 36,6—37,8 | — | 26. IV. |
| | | 12,661 | + 0,176 | 36,0—37,1 | — | 27. IV. |
| | | 11,963 | + 0,874 | 36,0—37,1 | TO 0,03 mg | 28. IV. |
| | | 11,905 | + 1,178 | 36,0—37,1 | — | 29. IV. |
| | | 11,462 | + 1,621 | 36,4—37,0 | — | 4. V. |
| 12,212 | | 11,665 | — 0,505 | 36,7—38,6 | TO 0,06 mg | 5. V. |
| | | 11,98 | — 0,610 | 37,8—38,2 | — | 6. V. |
| | | 11,19 | + 1,892 | 36,6—36,8 | — | 7. V. |
| 14,125 | | 11,061 | + 1,921 | 36,6—36,0 | — | 9. V. |
| | | 11,78 | — 0,610 | 36,0—39,2 | TR 0,01 mg intravenos | 10. V. |
| | | 11,82 | — 0,640 | 38,5—37,4 | — | 11. V. |
| 15,268 | | 11,96 | + 1,266 | 36,0—36,6 | — | 12. V. |
| | | 11,484 | + 2,742 | 36,2—36,8 | — | 15. V. |
| | | 11,485 | + 2,741 | 36,2—36,8 | — | 19. V. |

| | Leukoeyten | Harnstoff | Harnsäure |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| Vor der Injection . . . | 6500 | 27,5 | 0,42 |
| Fieberstadium | 9000—14000 | 36—40 | 0,68—0,75 |
| Fieberfreie Periode . . . | | 25—28 | 0,4—0,5 |

Resultat: Der Fall ist ähnlich gelagert, wie der vorige, leichte *Febris hectica*, doch ist grossere Tendenz zum N-Ansatz vorhanden. Auch hier ist der Effect der Reaction auf die Eiweisszersetzung relativ niedrig.

Mitulescu kommt auf Grund vorstehender Versuche zu ungefähr folgenden Schlüssen:

1. Wenn die Einspritzung nicht von Fieber gefolgt ist, so wird ein vorher bestehendes N-Gleichgewicht oder N-Ansatz nicht alterirt.

2. Bei fieberhafter Reaction tritt eine Erhöhung der N- und P-Ausscheidung ein und „da während der Fieberanfälle die Menge der assimilirten recte aufgenommenen [Ref.] Substanzen geringer ist, so muss nothwendig ein Theil der im Körper befindlichen vorrathigen Proteine angegriffen werden, und in Ermangelung dieser die Zellen selbst“.

Mit Recht macht M. besonders darauf aufmerksam, dass man nicht aus der Grosse der Harn-N-Ausscheidung allein die Eiweisszersetzung beurtheilen dürfe; denn diese könne in Folge verringerter N-Einnahme trotz des Reactionstiebers gleich bleiben, event sogar kleiner werden. Doch ist hierzu zu bemerken, dass nur bei sehr geringer Erhöhung der febrilen Eiweisszersetzung einerseits oder bei sehr

bedeutender Verminderung der N-Zufuhr diese beiden einander entgegenwirkenden Momente sich gegenseitig so beeinflussen können, dass die N-Curve des Harns entweder gleich bleibt, oder sogar etwas heruntergeht. In dem von M. beobachteten Falle (IX) ist die erstgenannte Möglichkeit gegeben. Dass die Reaction und damit auch die Eiweisszersetzung nur gering ausfiel, hat seinen Grund darin, dass schon von vornherein ein leichter Fieberzustand bestand, dass schon eine gewisse Gewöhnung an den Reiz eingetreten war. Sehen wir doch, dass bei höheren Graden von Febris hectica einerseits nur (relativ) geringe Eiweissmengen zersetzt werden, während andererseits eine Vermehrung des fiebererzeugenden Giftes, wie sie durch die Tuberculinjection hervorgerufen wird, weder das Fieber noch die Zersetzung erhöht.

3. Das Ansatzvermögen für Eiweiss wächst unter dem Einfluss der Injectionen — „progressiv erhöhte Vitalität“, aber nicht nur dies, sondern auch die Ausnutzung des Eiweisses bessert sich.

4. Die Ausscheidung des organischen Phosphors, als Ausdruck des Zell- und in specie des Leukocytenzerfalles, nimmt während der Reaction zu, nach Ablauf derselben sinkt sie auf die ursprünglichen — von vornherein erhöhten — Werthe ab, in einigen Fällen wurde sie niedriger, ohne indess auf Normal-Werthe abzufallen.

5. Auf die Ausscheidung des Harnstoffes und der Harnsäure hat das Tuberculin nur Einfluss, wenn Fieber eintritt. In diesem Falle sehen wir constant eine Vermehrung — bis auf's Doppelte — der Harnsäure, ein Ergebniss, das sich, wenn man der Horbaczewski'schen bezw. Mares'schen Theorie der Harnsäureentstehung folgen will, sich gut mit dem nächsten Satze vereinbart.

6. Die Leukocytenzahl des Blutes nimmt progressiv zu.

Wenn wir uns zunächst die Frage vorlegen, ob ein Unterschied nennenswerther Art in der Wirkungsweise der alten und der neuen Tuberculine auf den Stoffwechsel besteht, so können wir alleräussersten Falles graduelle Verschiedenheiten, aber keine principiellen finden. Es berechtigt uns dieser Umstand, die beiden Präparate in ihrer Wirkung auf die Eiweisszersetzung gemeinsam zu besprechen.

Völlige Uebereinstimmung herrscht darüber, dass bei fehlender Reaction die Eiweisszersetzung gleich bleibt, desgl. dass bei vorher fieberfreien Kranken eine wirksame, d. h. Fieber bekundende Reaction von einer Erhöhung der Eiweisszersetzung begleitet ist. Doch schätzen alle Untersucher die Mehrzersetzung von Eiweiss sehr gering ein, indem sie bei grösseren Eiweissverlusten nicht dem Koch'schen Mittel an sich, sondern der entweder von vornherein oder in Folge des Fiebers ungenügenden Nahrungsaufnahme die Schuld beimessen, also Unterernährung annehmen. In der That ist selbst bei starken Reactionen die mehr als gewöhnlich zersetzte Eiweissmenge absolut gering. Sie beträgt 1—1.5 g N = 6—10 g Eiweiss. 3 g N = ca. 20 g Eiweiss oder mehr bilden

serst selten beobachtete Ausnahmen¹⁾). Bedenken wir aber, dass das aber kurz und oft auch nicht sehr hoch ist, so müssen wir zu dem Schlusse kommen, dass der durch das Tuberculin erzeugte Eiweisszerfall relativ hoch ist. Ich möchte damit nicht behaupten, dass er viel höher als der bei acuten Infectiouskrankheiten zu findende, aber er ist mindestens ebenso hoch. Wir werden nicht fehl gehen, wenn wir Nachdruck auf das Wort *acut* legen, denn in diesem scheint mir der Schlüssel zur Erklärung zu liegen. Die plötzliche Aenderung der Gleichgewichtslage ist das Maassgebende, bei einer regelmässigen, gewissermassen rhythmischen Häufung der Reize — chronische febrile Infectiouskrankheiten — treten keine so deutlichen Zeichen gesteigerten Eiweissalles mehr hervor, wenigstens nicht, wenn der Reiz annähernd gleich bleibt. Ich sehe also in den Reizschwankungen ein Hauptmoment, welches die Eiweisszersetzung in die Höhe treibt. Bei gleichmässigem, und auch pathologischem Reize verfährt der Organismus, wie man zu erwarten pflegt, haushälterisch, das heisst aber nichts anderes als er reagirt nicht mehr so stark auf den gewohnten Reiz. In diesem Sinne konnte mich auch aus den Versuchen Hirschfeld's nicht seiner These annehmen, dass bei schon vorhandenem Fieber durch Tuberculininjection, nichtig, ob von weiterer Temperatursteigerung gefolgt oder nicht, die Eiweisszersetzung stärker als sonst beeinflusst würde. Aus Mitulescu's Untersuchungen (Fall IX) lässt sich das gerade Gegentheil ablesen. Auch in Bezug auf die P-Ausscheidung ergibt sich ein Contrast zwischen Hirschfeld und Mitulescu, ersterer findet sie unverändert, letzterer annähernd parallel mit der N-Ausscheidung gesteigert. — Dass Temperer, der als erster, wie ich hier wiederholen muss, dem Gekken Ausdruck verlieh, dass in manchen Fällen von Phthise ein nach Analogie gewisser Vergiftungen erhöhter Eiweisszerfall vorkomme, in seiner selben Mittheilung bei Besprechung des erhöhten Reactionsstoffwechsels nach Tuberculininjection zur Erklärung gerade die erhöhte Temperatur — auch noch die Dyspnoetheorie Fränkel's heranzieht, muss um so mehr Wunder nehmen, als er darauf aufmerksam macht, dass in einigen der Fälle (II., 27.—29. Nov. und III., 27. u. 30. Nov.) trotz Fehlens der Temperatursteigerung eine vermehrte N - Ausscheidung beobachtet wurde, also reine Giftwirkung ohne Temperatursteigerung. (Die Beobachtung steht übrigens vereinzelt da, und geht aus den Versuchstocollen nicht deutlich hervor.)

Auch Löwy rechnet mit der Dyspnoewirkung, doch erwähnt er wenigstens bereits die Möglichkeit des Mangels an disponiblen stickstoffigen Stoffen. Und da er nicht nur N-Bestimmungen ausführte, sondern auch den Gaswechsel untersuchte, so konnte er sich überzeugen, dass Senator'sche Satz zu Recht bestehe, demzufolge der Fettverbrauch im Fieber eher vermindert ist. Es besteht also, wie Loewy sehr richtig führt, eine Verschiebung des Stoffwechsels, in dem Verhältnisse

1) von Noorden, Lehrb. S. 194: 3,54 g = 30 pCt. Steigerung.

der Eiweiss- und Fetzersetzung aus „inneren Gründen.“ wofür wir wohl setzen dürfen durch Toxinwirkung, ähnlich dem Stoffwechsel bei der Phosphorvergiftung. Mitulescu's Ausführungen endlich decken sich in den wesentlichen Punkten mit den oben besprochenen Sätzen. Nur legt auch er, ein Hauptvertheidiger des toxischen Eiweisszerfalles bei der Tuberculose, den Hauptnachdruck zur Erklärung der Minus-Bilanzen während des Reactionstiebers auf die mit letzterem verbundene Verringerung der Nahrungs- bzw. N.-Aufnahme. Dass ich selbst mich diesem Gedankengange anschliesse, dürfte nach meinen Eingangs gegebenen Darlegungen nicht zu bezweifeln sein. Interessant und nicht zu leugnen ist die Thatsache, dass bei allen Fällen während der Tuberculinbehandlung der Eiweissansatz gradatim an Intensität gewann, was um so mehr in die Wagschale fällt, als die zahlreichen, nicht nach Koch behandelten Fälle, die in dieser Arbeit angeführt sind, ein ähnliches constantes Besserwerden nur sehr ausnahmsweise zeigen. Man kann also nicht sagen „trotz“ der Tuberculinbehandlung.

Wenn in den älteren Versuchen derartige glänzende Resultate nur ausnahmsweise sich ereigneten, so lag das, das muss man eingestehen, wohl an der Methode. Man braucht nur die alten Protocolle mit den neuen zu vergleichen, um einen gewaltigen Unterschied in der Applicationsweise zu sehen. Während sich die Kranken früher kaum von einer Reaction erholen konnten, hier und da fast constant fieberten, wartet man jetzt, wie das die Mittheilung Mitulescu's aus dem Koch'schen Institute zeigt, gründlichst den Ablauf einer Reaction ab, bevor man wieder injicirt. Der Sinn eines derartigen Vorgehens drückt sich ja auch sehr belehrend in M.'s Stoffwechselversuchen aus. Auf diese Weise wird jedenfalls eine directe Gefahr, die man der früher vielfach beliebten Injectionsart wohl nachsagen darf, für den Patienten vermieden. Ob sich die Hoffnungen erfüllen, müssen wir wieder abwarten. Hoffentlich lassen uns die Agglutinine, Ambocaptoren, Alexine, Cytasen u. s. w. nicht im Stich!

II. Der respiratorische Stoffwechsel.

Weit schwieriger als die Erforschung der in Form von Harn und Koth ausgeschiedenen festen Bestandtheile gestaltet sich bekanntlich die Festsetzung des respiratorischen Stoffwechsels. Denn wenn auch die Componenten desselben an sich O und CO_2 weit einfacher zu bestimmen sind, als die complicirten Verbindungen fester Art, so erwacht andererseits eine grosse Schwierigkeit für das Bestreben, dieselben quantitativ, d. h. die 24stündige Menge, zu gewinnen. Allerdings besitzen wir in dem Pettenkofer'schen Respirationsapparat oder ähnlichen wie dem von Hoppe-Seyler, von Tigerstedt und von Atwater angegebenen Respirationsapparat, bezw. Calorimeter, derartige Vorrichtungen die es gestatten einen Menschen Tag und Nacht ununterbrochen zu beobachten; allein wenn schon gesunde sich nur selten zu so lang dauer-

enden Versuchen hergeben, nicht weil sie etwa besonders belästigt würden. — die Versuchsperson hält sich in einem kleinen Zimmer, das mit Bett u. s. w. versehen ist, auf — so kann man Kranken um so weniger zumuthen, sich auf 24 Stunden interniren zu lassen. Beobachtet man aber den Gaswechsel nur kürzere Zeit, so sind eine solche Menge von Cautelen einzuhalten und „Correcturen“ für das und jenes anzubringen, dass man sich eines gewissen Gefühles der Unsicherheit bei Verwerthung der gewonnenen Resultate kaum erwehren kann. Trotzdem hat man, in Ermangelung eines Besseren versucht, mit Versuchen von kurzer Dauer (10—15 Min.) auszukommen. Es ist besonders das Verdienst von Zuntz und seinen Schülern die Technik und Methodik derartiger kurz dauernder Experimente so ausgearbeitet zu haben, dass wenigstens einigermaßen zuverlässige Resultate gewonnen werden können.

Wenn ich trotzdem auch die älteren, mit weniger zuverlässigen Apparaten und mit unvollendeter Kenntniss äusserer und innerer Einflüsse ausgeführten Bestimmungen in Folgendem wiedergebe¹⁾, so geschieht dies mehr des historischen Interesses und der Vollständigkeit halber. Die älteren Versuche leiden ferner auch daran, dass gewöhnlich nur die ausgeschiedene CO_2 , nicht aber auch der ausgeschiedene Sauerstoff bestimmt wurde.

Im Jahre 1817 fand Nysten²⁾, dass bei einigen, nicht aber bei allen Schwindsüchtigen weniger CO_2 ausgeschieden werde als vom Gesunden. Auch Hannover³⁾ kam, bereits etwas besser ausgerüstet, zu dem gleichen Resultate.

Ich führe seine Versuche in Folgendem an und bemerke, dass ich hier, wie auch sonst, wo irgend möglich, die angegebenen Werthe, um besser vergleichbare Zahlen zu erhalten, in Cubikcentimeter pro Minute und pro Kilo umgerechnet habe.

| Alter, Geschlecht | Körper- gewicht Kilo | Diagnose | ccm CO_2 pro min. | |
|----------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------|
| | | | Gesamt | pro Kilo |
| 32 m. | 49,5 | Phthisis | 250,5 | 5,06 |
| 41 „ | 40,5 | „ | 142,0 | 3,51 |
| 43 „ | 61,5 | „ | 188,8 | 3,07 |
| 28 w. | 46,5 | „ | 179,0 | 3,85 |
| 44 „ | 48,0 | „ | 189,3 | 3,94 |

1) Eine vorzügliche Zusammenstellung derselben findet sich bei F. Kraus, Einfluss von Krankheiten auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. S. 587.

2) Nysten, Meckel's Deutsches Arch. f. Physiol. 1817. III. S. 264.

3) Hannover, De quantitate relativa et absoluta acidi carbonici ab homine sano et aegroto exhalati. 1845.

Weitere Bestätigung finden diese Angaben durch Paul Hervier und Saint Sager¹⁾. Bei Wertheim²⁾ (1875) finden wir auch einige Angaben über die O-Entnahme in Procenten. In fieberhaften Fällen, die dem letalen Ausgange zusehreiten, sah er dieselbe stetig sinken. Ein Tuberculöser, der am 20. Juni noch 2,6 pCt. O entnommen hatte, und ebensoviel am 22. Juni, absorbirte am 8. Juli nur mehr 1,7 pCt., am 4. August trat der Tod ein. „Nahezu denselben tiefen Stand der O-Entnahme boten eine Reihe anderer hochgradig Tuberculöser während der Wochen, die ihrem Tode vorangingen, dar.“ Pat. H. 1,7 pCt., St. 1,5 pCt., J. 1,3 pCt., 1,1 pCt. u. s. w.

Die besten, und jetzt noch brauchbaren, Versuche dieser Zeit stammen aus dem Münchener physiologischen Laboratorium, wo sie im Jahre 1878 von Möller³⁾ mittels des grossen Pettenkofer'schen Respirationsapparates ausgeführt wurden. Jeder Versuch dauerte 6 Stunden.

| Datum | Alter, Beruf | Ernährungs- zustand | Körper- gewicht Kilo | Diagnose | Puls- | Athem- | ccm CO ₂ pro m. | |
|---------|------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|----------|--------|----------------------------|----------|
| | | | | | Frequenz | | Gesamt | pro Kilo |
| 8. VII. | D.*), 44jähr. Gärtner | gut | 70 | Normal | ? | ? | 284,0 | 4,0 |
| ? | J. E., 36jähr. Schneider | schlecht | 52,5 | " | ? | ? | 279,7 | 5,3 |
| ? | M. M., 28jähr. Uhrmacher | gut | 70 | " | ? | ? | 375,8 | 5,4 |
| 15. VI. | R., 63jähr. Braucher | " | 71 | Emphysem | 84 | 28 | 271,2 | 3,8 |
| 5. VI. | A., 25jähr. Blumen- arbeiter | mässig | 58 | Pleurit. exs. | 100 | 31 | 261,3 | 4,5 |
| 7. VI. | D. | gut | 66,5 | " | 100 | 25 | 271,2 | 4,1 |
| 12. VI. | Z., 26jähr. Braucher | " | 74,5 | Pleurit. in Hei- lung, beg. Phthise | 88 | 23 | 392,7 | 5,3 |
| 18. VI. | F.**), 24jähr. Schuster | sehr schlecht | 44,5 | Phthis. pulm. | 120 | 32 | 204,8 | 4,6 |
| 27. VI. | W., 48jähr. Spängler | schlecht | 45 | " | 90 | 23 | 233,1 | 5,2 |
| 28. VI. | M., 38jähr. Blumen- macher | " | 44 | Phthis. pulm. m. adhäsiv. Pleuritis | 98 | 25 | 206,3 | 4,7 |

*) Der gleiche Patient, wie unter dem 7. VI. aufgeführt, geheilt.
**) 26. VII. †.

Unter den Fällen Möller's finden sich drei nicht fiebernde Phthisis-

1) Saint Sager und Hervier, Comptes rendus. T. 28. p. 260. (Gazette Hôpitaux. 1849. 85.) Cit. n. Kraus.

2) Wertheim, Ueber den Lungengasaustausch in Krankheiten. Deutsch. A f. klin. Med. XV. S. 173.

3) Möller, CO₂-Ausscheidung des Menschen bei verkleinerter Lungenoberfl Zeitschr. f. Biol. XIV. S. 542. 1878.

Bei dem ersten, F., einem 24-jährigen, sehr abgemagerten Schuster von 44,5 Kilo Körpergewicht, mit weit vorgeschrittener Phthise fand er, nachdem der Kranke „ganze Kost B (Mehl- oder Milchspeise)“ und $\frac{1}{4}$ Liter Bier genossen hatte pro Kilo und Stunde: $0,148 \text{ g CO}_2 = 4,88 \text{ ccm CO}_2 \text{ pro Min.}$; bei einem zweiten Falle, einem 48-jährigen Spangler, der ebenfalls mager war, er wog 45 Kilo, fand er bei „ $\frac{3}{4}$ Kost und $\frac{1}{4}$ Liter Bier“ pro Kilo und Stunde $0,167 \text{ CO}_2 = 5,5 \text{ ccm pro Minute.}$ Bei einem dritten Falle, einem 38-jährigen Blumenmacher von 44 Kilo, der auch mager war, und eine ausgedehnte Adhäsivpleuritis hatte, bekam er nach Verabfolgung von „ganzer Kost“ pro Kilo und Stunde $0,151 \text{ g CO}_2 = 4,98 \text{ ccm pro Minute.}$ Als Mittel der 3 Fälle ergibt sich: $5,12 \text{ ccm pro Kilo und Minute.}$ Es bestand also keine Differenz gegenüber der CO_2 -Ausscheidung beim Normalen, und Möller schloss hieraus, dass „bei Erkrankungen und Veränderungen der Lunge unter sonst gleichen Verhältnissen die nämliche Menge von CO_2 im Körper gebildet wird als im gesunden Zustande, und wie man weiter annehmen darf, dass dabei auch die O-Aufnahme von der normalen nicht verschieden ist.“ Dieses Resultat bestätigt eine Regel, die sich an den meisten Organen des Körpers wiederholt, nämlich die, dass die Organe trotzdem, dass sie oft bis auf Bruchtheile durch Krankheiten zerstört sind, immer noch im Stande sind, genügend zu functioniren. Freilich wäre das meist nicht der Fall, wenn nicht gleichzeitig Hülfe von anderer Seite käme, wenn nicht sogenannte Compensationseinrichtungen beständen. Als solche spricht Möller bei „verminderter Lungenoberfläche“ an: Beschleunigung der Respirationsfrequenz und der Herzthätigkeit. Erst hohe Grade von Dyspnoe bzw. Erstickung ergaben im Thierexperimente Verminderung der CO_2 -Ausscheidung, dann aber auch sehr beträchtlich. So sehen wir in den Versuchen von Bethke¹⁾ nach Aagussdurchschneidung beim Kaninchen die CO_2 -Ausscheidung im Verlaufe von 6 Stunden von 1 g auf $0,63 \text{ g pro Stunde}$ absinken, wenn infolge von „Veränderungen im Lungengewebe in Balde der Tod eintritt.“ Ähnliches in den Versuchen von Rauber²⁾. Letzterer hat auch Pneumothorax bei Kaninchen erzeugt und die CO_2 -Ausscheidung und die O-Aufnahme geprüft; es ergibt sich, dass manche Thiere die Operation gut ertragen und nicht dyspnoisch werden, andere dagegen bekommen heftige Athemnoth und ersticken. Bei ersteren findet so gut wie keine Aenderung in der O-Aufnahme und CO_2 -Abgabe statt, letztere dagegen nehmen weniger O auf und scheiden weniger CO_2 aus. Zu gleichen Resultaten gelangten ferner für dasselbe Experiment auch Weil und Thoma³⁾.

In die gleiche Zeit fallen auch die Versuche Regnard's⁴⁾. Es soll

1) Cit. nach Möller.

2) Sitz. Ber. d. K. b. Acad. d. W. 1868. Bd. II. S. 104.

3) Virch. Arch. Bd. 75. S. 483.

4) Regnard, Recherches expérimentales sur les variations pathologiques des combustions respiratoires Paris. 1879.

aus ihnen bezüglich der Tuberculose hervorgehen, dass bei nicht sehr lebhaftem Fieber die O-Aufnahme erhöht sei, während die CO₂-Abgabe nicht entsprechend zunehme. Der respiratorische Quotient würde hierdurch erniedrigt. Ein resp. Quotient von 0,41 ist für den Menschen allerdings, so viel ich glaube, der niederste Werth, der je angegeben wurde.

| No. | Aus dem Status | Pro Min. | | $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$ |
|-----|--|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | | CO ₂ -ccm pro Kilo | O ₂ -ccm pro Kilo | |
| 1. | 20 jähr. Frau mit Cavernen anämisch, hektisches Fieber. | 6,8 | 11,6 | 0,58 |
| 2. | 16 jähr. Mann, mager, Abends fieberfrei. | 6,3 | 13,0 | 0,48 |
| 3. | 45 jähr. Mann mit Cavernen anämisch, wenig fiebernd. | — | — | 0,74 |
| 4. | 28 jähr. Frau mit Larynxtuber- culose, Abends Fieber. | 5,5 | 10,2 | 0,54 |
| 5. | 47 jähr. Mann mit Cavernen, hektisches Fieber. | 4,3 | 10,3 | 0,41 |
| 6. | 50 jähr. Mann. Recente Phthise. Kein Fieber. | — | — | 0,80 |

Eine Verminderung der CO₂-Ausscheidung constatirten ferner (1882 Gréhant und Quinquaud¹⁾) bei lungenkranken Menschen, (auch während Fieber bestand) und bei Hunden mit artificieller Lungenentzündung nach Argent. nitr.-Injection.

Endlich wäre noch einiger Versuche Speck's²⁾ an Lungenkranken zu gedenken. Bei den beiden folgenden nimmt Speck ebenfalls eine Herabsetzung der CO₂-Ausscheidung an, während die O-Aufnahme entsprechend gewesen sein soll:

I. H., magerer, 65 kg schwerer Mann von 54 Jahren mit vorgeschrittener Tuberculose (Fieber, Nachtschweisse, Cavernen), mässige Athemnoth.

| Vers. No. | Datum | Zeit | Pro Min. | | | | | | $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$ | Bemerkungen |
|-----------|------------|------------------|----------|--------------|----------------------|----------|---------------------|----------|--------------------------------|-------------|
| | | | Athem- | | CO ₂ -ccm | | O ₂ -ccm | | | |
| | | | Frequenz | Volum ccm | Gesamt | pro Kilo | Gesamt | pro Kilo | | |
| 280 | 5. VII. 78 | 11¼ Uhr a. m. | 26,6 | 13200 | 283 | 4,35 | 379 | 5,83 | 0,747 | Norm= |
| | | | | • | 368 | | 351 | | 1,048 | |

1) Journ. de l'anatomie et de la physiol. 18. 1882.

2) Physiologie des menschlichen Athmens. 1892.

„Das stark forcirte Athmen zeigt bei einer dem Körpergewichte etwa entsprechenden Vermehrung der O-Aufnahme eine verhältnissmässig starke Herabsetzung der CO₂-Ausscheidung“.

II. N., 50jähr., langer, lagerer Mann von 69 kg Körpergewicht, an chronischer Lungentuberculose leidend, ohne erhebliches Fieber, mit sehr starker Athemnoth, die zu möglicher Beschränkung aller weiterer Muskelthätigkeit Veranlassung wurde

| Vers. N. | Datum. | Zeit | Pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerkungen |
|----------|------------|-----------------|----------|--------------|----------------------|----------|---------------------|----------|----------------------|------------------|
| | | | Athem | | CO ₂ -cem | | O ₂ -cem | | | |
| | | | Frequenz | Volum cem | Gesamt | pro Kilo | Gesamt | pro Kilo | | |
| 227 | 11 VI. 77 | 8 Uhr a. m. | 15,5 | 12152 | 425 | 6,16 | 343 | 4,98 | 1,238 | |
| 229 | 20 VI. 77 | 8 1/2 Uhr a. m. | 17,4 | 8315 | 277 | 4,01 | 388 | 5,62 | 0,714 | |
| 230 | 22 VI. 77 | 8 Uhr a. m. | 17,1 | 7490 | 231 | 3,35 | 290 | 4,20 | 0,797 | |
| 231 | 23 VI. 77 | 8 Uhr a. m. | 17,8 | 9331 | 269 | 3,40 | 350 | 5,07 | 0,769 | |
| 233 | 7. VII. 77 | 6 Uhr a. m. | 13 | 8278 | 273 | 3,96 | 235 | 3,41 | 1,161 | |
| | | | | | 266 | | 300 | | 0,887 | Normal Speck) |

„Das massig forcirte Athmen des Mannes lässt entsprechend seiner beträchtlichen Muskelmasse einen grosseren O-Verbrauch erkennen, als er hier nur bei gleich hoher Ventilation auftreten würde. Auch hier steht, wie der resp. Quotient zeigt, die CO₂-Ausscheidung der O-Aufnahme gegenüber zurück. In Vers. 227 gab der Mann sich Mühe, möglichst forcirt zu athmen und erhöhte dadurch seinen O-Verbrauch und seine CO₂-Ausscheidung sehr viel stärker als das unter gesunden Verhältnissen üblich sein würde; aber auch hier bleibt die CO₂-Ausscheidung hinter der O-Aufnahme zurück“.

Auch der folgende Versuch (207) ergibt bezüglich der CO₂ ein ähnliches Resultat:

III. F., 48jähr., magere, 53 kg schwere Frau, mit Lungentuberculose in beginnender Erweichung. Fieber unbedeutend, kaum merkliche Athemnoth.

| Vers. N. | Datum | Zeit | Pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerkungen |
|----------|-----------|---------------------|----------|--------------|----------------------|----------|---------------------|----------|----------------------|---|
| | | | Athem- | | CO ₂ -cem | | O ₂ -cem | | | |
| | | | Frequenz | Volum cem | Gesamt | pro Kilo | Gesamt | pro Kilo | | |
| 207 | 23 IX. 76 | 10 Uhr a. m. | 20 | 9557 | 239 | 4,98 | 295 | 6,15 | 0,810 | Natürlich geathmet |
| | | | | | 295 | 6,15 | 314 | 6,54 | 0,940 | |
| | 5 VII. 76 | 11 1/2 Uhr a. m. | 20,7 | 16125 | 578 | 12,04 | 337 | 7,02 | 1,715 | Athmen einer Luft von 20,65 O, 77,69 N, 1,66 CO ₂ bei E + 6,5 A = 10° |
| | 7 VII. 76 | 11 Uhr a. m. | 20,4 | 14698 | 512 | | 292 | | | E + 7,5, A = 6° C. eingathmete Luft 20,46 O, 79,91 N 1,63 CO ₂ |

207. „Dem Gewicht und der schwachen Musculatur entsprechend ist die O-Aufnahme etwas vermindert; die CO_2 -Ausscheidung bleibt bei dem mässig forcirten Athmen stärker als der O zurück und verkleinert den resp. Quotienten.“

165. 167. Die Versuchsperson „athmete eine Luft ein, welche 1.6 pCt. CO_2 enthielt. Die Wirkung der CO_2 tritt hier deutlich in der starken Erhöhung der Lungenventilation, in der starken Vertiefung der Athemzüge und in der Herabsetzung des O-Verbrauches ein. Nach ungefährrer Schätzung ist die Wirkung der CO_2 bei der kranken Frau in allen Richtungen, namentlich aber auf die Tiefe der Athemzüge entschieden stärker, als sie bei mir gewesen sein würde.“

Der nächste Versuch IV zeigt eine grosse Irregularität sowohl im O als auch in der CO_2 . Ich lasse auch hier Specks Erklärung demselben nachfolgen.

IV. G., 25jähr. stattlicher Mann, erkrankte ziemlich plötzlich im Februar 1877 an Tub. pulm. et laryng. In Versuch 253, 4. Mai, hatte der Zustand sich ziemlich gebessert, das Fieber hatte sich vermindert und die Nachtschweisse hatten nachgelassen, nur das Gewicht (79 kg) war noch nicht im Zunehmen. Bei dem 2. Versuche (283, 9. Juli) hatte die Besserung erheblich zugenommen, das Gewicht war auf 86,6 kg gestiegen, Fieber fehlte. In Versuch 299, 3. August, betrug das Gewicht 90,2 kg, nachdem vom 28. Juli an N-Inhalationen (13—14 pCt. O) waren angewandt worden.

| Vers. No. | Datum | Zeit | Pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerkungen |
|-----------|-------------|---|----------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---|
| | | | Athem- | | CO ₂ -cem | | O ₂ -cem | | | |
| | | | Frequenz | Volum cem | Gesamt Gesamt | pro Kilo pro Kilo | Gesamt Gesamt | pro Kilo pro Kilo | | |
| 283 | 9. VII. 78 | 11 ³ / ₄ Uhr a. m. | 21,1 | 18787 | 638 | 7,37 | 561 | 6,49 | 1,137 | Normal. |
| 253 | 24. V. 78 | 11 ¹ / ₂ Uhr a. m. | 20,6 | 18190 | 480 384 | 4,86 | 407 563 | 7,13 | 1,179 0,682 | |
| 299 | 3. VIII. 78 | 10 Uhr a. m. | 18,0 | 13408 | 464 | 5,14 | 545 | 6,04 | 0,851 | Normal Einathmungs-Luft: 12,69 O, 87,19 N 0,12 CO ₂ . |
| 300 | 3. VIII. 78 | 11 ¹ / ₄ Uhr a. m. | 17,4 | 15640 | 372 512 | 5,68 | 353 472 | 5,23 | 1,054 1,087 | |

Es tragen hier das zunehmende Körpergewicht, das wachsende Wohlbefinden u. s. w. Bedingungen für O-Verbrauch und CO_2 -Bildung in die Untersuchung hinein, deren Wirkung in Ermangelung weiteren Materials schwer abzuschätzen ist. In dem Versuch 300, der unmittelbar auf 299 folgte, athmete der Mann eine Luft von 12,7 O, 87,2 N und 0,1 CO_2 ein, die bei mir durchaus keine Veränderung des Athems würde

veranlasst haben. Bei der Versuchsperson G. aber zeigt der Vergleich der beiden Versuche 299 und 300 sofort, dass die O-Armuth der eingeathmeten Luft die Ventilation gesteigert und den O-Verbrauch deutlich herabgesetzt hat; denn der geringe CO₂-Gehalt der eingeathmeten Luft ist ohne jede messbare Wirkung.“

Die Mehrzahl¹⁾ der bisher angeführten Versuche hat also die schon von Nysten aufgestellte Behauptung, dass bei manchen Phthisen die CO₂-Ausscheidung hinter der Norm zurückbleibe, bestätigt. Allerdings weichen die einzelnen absoluten Werthe der verschiedenen Autoren nicht unbeträchtlich von einander ab, aber innerhalb der von ein und demselben Beobachter angestellten Versuchsreihen lassen sie doch eine gewisse Verringerung erkennen.

Wir kommen nun zu den neueren Versuchen von A. Loewy²⁾ und Kraus und Chvostek³⁾, die sich des Zuntz-Gieppert'schen Respirationsapparates bedienen. Unter ersteren finden wir zwei Fälle, welche Anfangsphthisen betreffen, einen Fall von Phthisis progressa und einen Fall von Miliartuberculose der Lungen.

1. H., 36jähr. Steinmetz von 67 kg Körpergewicht. Phthis. pulm. incip.

| Vers. No. | Athem- volum | cem pro min. | | | | CO ₂ O | Körper- temperatur | Bemerkungen |
|--------------|-----------------|-----------------|----------|----------------|----------|----------------------|-----------------------|--|
| | | CO ₂ | | O ₂ | | | | |
| | | Gesamt | pro Kilo | Gesamt | pro Kilo | | | |
| 1 a | 7113,5 | 285,96 | 4,27 | 349,27 | 5,21 | 0,819 | } 37,6 | 8 Std. nach Inj. von 0,003 Tuberkul. sub- ject. Wohlfinden Haut warm und trocken; Athmung ruhig u. langsam. |
| b | 7770,5 | 307,71 | 4,59 | 364,43 | 5,44 | 0,844 | | |
| 2 a | 7360,7 | 325,82 | 4,86 | 377,61 | 5,64 | 0,865 | } 37,8 | |
| b | 7132,3 | 291,00 | 4,34 | 337,35 | 5,04 | 0,862 | | |
| Mittel | 7344,25 | 302,62 | 4,52 | 357,165 | 5,33 | 0,847 | } 40,0—40,1 | |
| 3 a | 8283,6 | 333,01 | 4,97 | 372,76 | 5,55 | 0,893 | | |
| b | 8190,5 | 327,21 | 4,88 | 357,03 | 5,33 | 0,915 | | |
| Mittel | 8237,05 | 330,11 | 4,93 | 364,89 | 5,45 | 0,904 | | |

Resultat: Athemvolumen wird während der febrilen Reaction etwas grösser (12 pCt.), die CO₂Ausscheidung wächst um ca. 9 pCt., die O₂-Aufnahme um ca. 2,3 pCt. Der resp. Quotient wird grösser.

1) Anm.: cfr. dagegen Möller, S. 341.
2) A. Loewy, Stoffwechseluntersuchungen im Fieber und bei Lungenaffectionen. Virch. Arch. Bd. 126. S. 218. 1891. (S. auch Berl. klin. Wochschr. No. 4. 1891.)
3) Kraus und Chvostek, Ueber den respiratorischen Gaswechsel im Fieberanfall nach Tuberculininjection. Wien. klin. Wochenschr. 1891. No. 6. S. 104. No. 7. S. 127.

II. Kr., 27jähr. Arbeiter, Körpergewicht 80 kg. Phthis. pulm. incip.

| Vers. No. | Datum | Athem- volum | ccm pro Min. | | | | $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}}$ | Harn-N g | Körper- tempe- ratur | Bemerku |
|-----------|-------------|-----------------|-----------------|----------|----------------|----------|--------------------------------|-------------|----------------------------|---|
| | | | CO ₂ | | O ₂ | | | | | |
| | | | Gesammt | pro Kilo | Gesammt | pro Kilo | | | | |
| 1 | 5. XII. 90 | 8152,55 | 232,26 | 2,90 | 330,67 | 4,13 | 0,704 | 12,61 | 37,6—37,7 | Alle Werth Mittel aus Analysen. |
| 2 | 6. XII. 90 | 8213,05 | 238,95 | 2,99 | 332,8 | 4,16 | 0,721 | 10,68 | 37,6—37,9 | — |
| 3 | 7. XII. 90 | 8023,5 | 245,12 | 3,06 | 316,915 | 3,96 | 0,772 | 11,745 | 37,6 | 2 Stunden vor Injection v Tuberculin. |
| 4 | 7. XII. 90 | 8140,7 | 232,895 | 2,91 | 315,415 | 3,94 | 0,741 | — | 37,85 | 9 Stunden r Injection. |
| 5 | 8. XII. 90 | — | — | — | — | — | — | 12,289 | normal | — |
| | 9. XII. 90 | 7903,9 | 242,25 | 3,03 | 328,015 | 4,10 | 0,745 | 14,013 | 37,8 | 2 Stunden vor Injection v Tuberculin. |
| 6 | 9. XII. 90 | 8627,2 | 253,64 | 3,17 | 360,62 | 4,51 | 0,703 | — | 38,45 | 9 Stunden r Injection. Su Wohlbefind Schweiss. ruhig. |
| 7 | 10. XII. 90 | 7815,8 | 224,71 | 2,81 | 322,45 | 4,03 | 0,693 | 11,874 | 37,85 | — |

Mittel der Versuche bei Normaltemperatur*).

| | | | | | | | | |
|---------|--------|------|--------|------|------|--------|---|---|
| 8041,58 | 236,03 | 2,95 | 324,38 | 4,05 | 0,73 | 11,838 | — | — |
|---------|--------|------|--------|------|------|--------|---|---|

Fiebersversuch:

| | | | | | | | | |
|--------|--------|------|--------|------|-------|--------|-------|---|
| 8627,2 | 253,64 | 3,17 | 360,62 | 4,51 | 0,703 | 14,013 | 38,45 | — |
|--------|--------|------|--------|------|-------|--------|-------|---|

*) Ganz „normal“ war die Temperatur übrigens nicht, 37,6—37,9 wurde schon vor de
culininjectionen constatirt.

Resultat: Bei geringer Fieberreaction zeigt sich nur eine gan
minimale Steigerung des Athemvolumens (ca. 7 pCt.), (das Maximum
desselben fällt mit der höchsten Temperatur zusammen). Die CO₂ is
um ca. 8 pCt., der O₂ um ca. 11 pCt. gesteigert. Der resp. Quotien
wird dadurch etwas kleiner. Die Mehrausscheidung von N beträgt
2,175 g = 18,4 pCt.

III. K., 45jähr. Maschinenbauer von 50,5 kg Körpergewicht. Phthis. pulm. ossa.

| m | Athem- volum | cem pro Min. | | | | CO ₂ O | Harn N g | Körper- tempe- ratur | Bemerkungen |
|----|-----------------|-----------------|----------|----------------|----------|----------------------|-------------|----------------------------|---|
| | | CO ₂ | | O ₂ | | | | | |
| | | Gesamt | pro Kilo | Gesamt | pro Kilo | | | | |
| 90 | 7623,75 | 207,575 | 4,11 | 281,19 | 5,57 | 0,736 | 12,052 | 37,7 | In allen Fieberver- suchen subjectiv gutes Befinden, nur in Vers 5 Athmung beschleunigt |
| 90 | 7038,2 | 224,87 | 4,45 | 268,12 | 5,31 | 0,835 | 13,79 | 37,6 | Willkürlich verstärkte Athmung |
| | 8664,4 | 262,1 | 5,19 | 295,89 | 5,86 | 0,887) | — | — | Willkürlich verstärkte Athmung |
| 90 | — | — | — | — | — | — | 15,184 | 38,7 | Von Mittag an spon- tanes Fieber. |
| 90 | 6945,1 | 208,35 | 4,12 | 259,52 | 5,14 | 0,78 | 16,32 | 37,9 | 2 Stunden nach In- jection von 0,003 Tu- berculin. |
| 90 | 6614,9 | 222,17 | 4,40 | 269,89 | 5,34 | 0,825 | — | 38,7—38,6 | 9 Stunden nach der Injection. |
| 90 | — | — | — | — | — | — | 15,09 | normal | — |
| 90 | 5560,5 | 192,95 | 3,82 | 240,21 | 4,76 | 0,803 | 16,82 | 37,2 | 2 Stunden nach In- jection von 0,0085 Tuberculin |
| 90 | 7987,05 | 280,96 | 5,56 | 316,25 | 6,26 | 0,88 | — | 40,2—39,9 | 8½ Stunden nach der Injection Athem- frequenz 30, etwas angestrengt |
| 90 | 6501,9 | 228,22 | 4,50 | 283,45 | 5,61 | 0,805 | — | 39,2—39,35 | 9 Stunden nach In- jection von 0,008 Tu- berculin. |
| 90 | 6898,0 | 241,425 | 4,78 | 300,41 | 5,95 | 0,804 | — | 38,6—38,95 | 8 Stunden nach In- jection von 0,008 Tu- berculin Frequenz 22, etwas mühsam |

Mittel der Versuche bei Normaltemperatur (14., 16.*), 18 XII.).

| | | | | | | | |
|--------|--------|------|--------|------|-------|--------|---|
| 6514,5 | 206,29 | 4,08 | 255,95 | 5,07 | 0,806 | 13,644 | — |
|--------|--------|------|--------|------|-------|--------|---|

Zusammenstellung der Fieberversuche:

| | | | |
|-----------------------------|-----------|---|---------------------------|
| Ähnung des O-Verbrauches um | 13,94 cem | = | 5,44 pCt. |
| " " " " | 44,46 " | = | 17,0 " |
| " " " " | 27,50 " | = | 10,74 " |
| " " " " | 60,30 " | = | 23,5 " bzw. 12,9 pCt.**). |

90! höchste Temperatur.

nach Reduction des erhöhten Athemvolums (nach den vorherigen Versuchen und einigen
nach erhöhter Athemgrösse pro Liter — 18,5 cem O-Mehrverbrauch = 34,2 cem

Resultat: Das grösste Athemvolumen fällt auch hier mit der
höchsten Temperatur zusammen 22 pCt.), doch ist die Steigerung sonst

an und für sich gering. Die CO_2 ist um 8 bzw. 15, 12, 48 pCt. gesteigert letzteres in Versuch 5, die Werthe für O_2 sind oben schon procentisch angegeben: der resp. Quotient wird etwas höher. Zur Deutung des erhöhten O -Verbrauches beachte man die angestrenzte Athmung!

IV. Schwz., 27jähr. Maurer. Tub. pulm. miliaris. Körpergewicht 55 50,5 kg.

| Vers.-No | ccm pro Min | | | | | | CO ₂ O | Körper- Temperatur und Gewicht | Proc - Zunahme der CO ₂ und des O im Fieber (pro kilo) | Bemerkungen |
|----------|-----------------|-------------|----------------|-------------|-------------|-------|-----------------------|---|--|--|
| | CO ₂ | | O ₂ | | | | | | | |
| | Athem- volum | Ge- samt | Pro kilo | Ge- samt | Pro kilo | | | | | |
| 1. | 10563,0 | 175,34 | 3,21 | 279,91 | 5,13 | 0,626 | 37,8—37,9° 54,6 kg | | | Frequenz 30 pro Min. |
| 2. | 9120,6 | 186,97 | 3,40 | 284,56 | 5,17 | 0,675 | 38,25 38,35° 55 kg | 5,9 CO ₂ 0,8 O | | " 30 . . |
| 3. | 11128,0 | 245,83 | 4,87 | 343,31 | 6,79 | 0,722 | 38,2 38,6° 50,5 kg | 51,7 CO ₂ 32,3 O | | " 40 . . |
| 4. | 15798,0 | 254,34 | 5,04 | 393,86 | 7,79 | 0,646 | 38,2 38,6° 50,5 kg | 57,0 CO ₂ 51,8 O | | Puls 138. Athem. sehr ange- strenzt. Cyanose des Trachea. |

Resultat: Das Athemvolumen steigt allmähig bis auf das Doppelte des Normalen, ebenso die Athemfrequenz. O_2 und CO_2 steigen, gleichfalls bedeutend an, bis auf 52 bzw. 57 pCt. mehr. Der resp. Quotient ist im Allgemeinen nieder.

Loewy hat vorstehende und noch einige weitere an Typhus und Pleuritis Versuche unternommen, um den Einfluss des Fiebers auf den Stoffwechsel, speciell den respiratorischen, zu studiren. Die von Loewy selbst aus denselben abgeleiteten Resultate lassen sich ungefähr in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Fieber steigert das Athemvolumen nicht oder nur massig.

Der Fall von Miliartuberculose, der allerdings mit starker Steigerung desselben einhergeht, spricht nicht dagegen, denn bei diesem war nicht das Fieber an sich, sondern die Dyspnoe Ursache der erhöhten Athemmeechanik. Die Fieberhöhe scheint keinen directen Einfluss auf die Athemgrösse zu haben. Ebenso erfährt die Athemfrequenz keine wesentliche Steigerung.

2. „Eine Steigerung des O -Verbrauches im Fieber ist nicht in allen, aber doch in den meisten Fällen zu constatiren, sie ist jedoch von einer Intensität ziemlich schwankende, durch die Höhe der Körpertemperatur nicht direct bedingte und überhaupt verhältnissmässig ~~max~~ sehr geringe.“

3. „Der O -Verbrauch ist überall da am geringsten, wo die Athmung in normaler, ruhiger Weise vor sich geht, und während des Versuches die Körpertemperatur nicht weiter ansteigt oder sich im Stadium der ~~erhöhten~~ nicht befindet, er ist fort verhältnissmässig hoch, wo vermehrte Ath-

anstrengung vorliegt, oder das Stadium incrementi mit raschem Anstieg, oder beides vereint.*

4. „Der erhöhte O-Verbrauch bedeutet eine Steigerung der Stoffwechselvorgänge. Da aber sowohl der Zerfall des N-haltigen wie des N-freien Körpermaterials die Höhe des O-Verbrauches beeinflusst, so lässt sich nur mittelbar schliessen, ob unter den vorliegenden Bedingungen Eiweiss oder Fett oder beides in erhöhtem Maasse der Zersetzung unterliegt.“

5. „Bringen wir den dem vermehrten Eiweissmehrzerfall zukommenden Antheil des O-Mehrverbrauches in Rechnung, so stellt sich heraus, dass das Plus, das sich in den mitgetheilten Versuchen findet, damit in einigen Versuchen gedeckt ist, in anderen sogar zur Deckung nicht zureichen dürfte. Das heisst also, dass in diesen Fällen neben dem erhöhten Eiweisszerfalle ein gesteigerter Fettverbrauch nicht zu constatiren war oder gar eine Fettersparnuss eintrat.“

6. „Der Eiweisszerfall ist in allen Fällen gesteigert, auch der Fettverbrauch kann mehr oder weniger gesteigert sein; letzteres ist jedoch nur dann der Fall, wenn besondere, gewissermaassen accidentelle Momente zu seiner Erklärung vorliegen, wie solche auch im fieberlosen Zustande den Fettverbrauch erhöhen, d. h. vor Allem vermehrte Muskelthätigkeit. Sonst dürfte der Fettverbrauch im Fieber eher vermindert sein.“

Ich habe diese Sätze ausführlich angeführt, weil sie völlig mit den herrschenden Ansichten über den Stoffwechsel im Fieber harmoniren, umso mehr als sie zum grossen Theil aus Fällen von Tuberculose, die uns hier specieller interessieren, abgeleitet wurden.

Bevor ich weiter auf Loewy's Untersuchungen eingehe, reihe ich die Fälle von Kraus und Chvostek an, um dann über erstere und letztere gemeinsam, noch ein paar Punkte herausgreifend, zu sprechen.

1. L., 24jähr. Tagelöhner von 48 kg Körpergewicht, 160 cm Länge. Abgemagert, weder Haemoptoe noch Schweisse, noch Kurzathmigkeit, dagegen Husten seit $\frac{3}{4}$ Jahren.

Status: Tubercul. Infiltr. der linken Lungenspitze mit geringgradiger Thoraxretraction von entsprechendem Umfange. Sputum mässig reichlich, schleimig-eitrig mit vielen Tuberkelbacillen. Hab. Athemfrequenz 28, Puls 80-92, Temperatur 36,8-37,5.

Anmerkung zu nachfolgenden Tabellen:

*) In dem Originalberichte von Kraus und Chvostek sind die Werthe für Athemvolum, CO_2 und O_2 nicht auf den Normalzustand reducirt angegeben, sondern für den jeweiligen Temperatur- und Barometerstand. Letztere Grossen sind aber gerade bei dem den eigentlichen Versuchstagen vorausgehenden Normaltag leider nicht angeführt, so dass ich hier keine reducirtten Werthe einsetzen konnte. Die übrigen Werthe habe ich auf Normalzustand umgerechnet.

| Dat. | Zeit | Körper-temperatur | pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerk |
|----------|--|-------------------|-----------|------------|----------------------|----------|---------------------|----------|----------------------|--|
| | | | Athem- | | CO ₂ -ccm | | O ₂ -ccm | | | |
| | | | Fre-quenz | Volum.-ccm | Ge-sammt | pro Kilo | Ge-sammt | pro Kilo | | |
| 30. XII. | 11 Uhr a. m. | 36,8 | 24 | 11100 | 252 | | 348 | | 0,722 | Normaltag |
| | | 36,7—37,9 | 26 | 9780 | 212 | 4,42 | 309 | 6,58 | 0,672 | Morgens 7 ¹ |
| | 12 ¹ / ₂ Uhr p. m. | 37,2 | 28—29 | 10505 | 246 | 5,12 | 326 | 6,78 | 0,755 | von 0,00 |
| | 3 ¹ / ₂ " " | 37,8 | 24—25 | 10931 | 256 | 5,33 | 365 | 7,61 | 0,701 | — |
| 1. I. | 6 " " | 38,0—38,2 | 28 | 10641 | 245 | 5,10 | 316 | 6,58 | 0,774 | Leichte Cy |
| | 8 ¹ / ₄ " " | 38,0 | 31—32 | 11029 | 325 | 6,78 | 370 | 7,70 | 0,881 | Kurzes Frö |
| | 1 " " | 37,3—37,4 | 32—34 | 10560 | 214 | 4,47 | 310 | 6,47 | 0,690 | Morgens 8 |
| | 4 " " | 38,0 | 32—33 | 11773 | 240 | 5,00 | 349 | 7,26 | 0,689 | von 0,004 |
| 2. I. | 5 ¹ / ₂ " " | 37,7 | 33 | 10324 | 258 | 5,38 | 377 | 7,85 | 0,685 | — |
| | 9 ¹ / ₂ " a. m. | 37,9—38,2 | 31—32 | 9488 | 195 | 4,07 | 305 | 6,35 | 0,642 | Morgens 3 |
| 5. I. | 12 " " | 38,2 | 33—34 | 9497 | 214 | 4,45 | 326 | 6,79 | 0,656 | Stärkerer H |
| | 6 ¹ / ₄ " p. m. | 39,4 | 37 | 9099 | 268 | 5,61 | 343 | 7,15 | 0,784 | Morgens 6 ¹ / ₂ von 0,008 |

II. M., 24jähr. Student von 57 kg Körpergewicht, 152 cm Länge. Trotz angeblicher „Abmagerung“ und bereits 1¹/₂ Jahre dauerndem Husten ziemlich reichlich Pann. adipos. Weder Fieber noch Athemnoth.

Status: Tubercul. Infiltr. der rechten Lungenspitze ohne Retraction des Thorax. Sputum mässig reichlich, schleimig-eitrig, mit vielen Tuberkelbacillen. Keine Darmaffection. Hb. 90pCt. Hab. Athemfrequenz 20—22, Puls 90—104. Temperatur 36,4—37,5°.

| Dat. | Zeit | Körper-temperatur | pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerkung |
|----------|--|-------------------|-----------|------------|----------------------|----------|---------------------|----------|----------------------|-------------|
| | | | Athem- | | CO ₂ -ccm | | O ₂ -ccm | | | |
| | | | Fre-quenz | Volum.-ccm | Ge-sammt | pro Kilo | Ge-sammt | pro Kilo | | |
| 30. XII. | 11 Uhr a. m. | 36,8 | 17—18 | 7743 | 218 | 3,82 | 293 | 5,13 | 0,744 | Morgens 8 l |
| | 12 ¹ / ₄ Uhr p. m. | 36,7 | 16—17 | 8295 | 207 | 3,63 | 268 | 4,68 | 0,774 | von 0.002 |
| | 4 " " | 37,8—38,2 | 17—18 | 8725 | 230 | 4,12 | 327 | 5,72 | 0,704 | — |
| | 5 ³ / ₄ " " | 38,5 | 19—20 | 9962 | 283 | 4,95 | 368 | 6,43 | 0,770 | Mäss. Kopfs |
| 2. I. | 8 " " | 38,8 | 22 | 10000 | 262 | 4,58 | 370 | 6,47 | 0,709 | leichte Dys |
| | 8 ¹ / ₄ " a. m. | 36,8—37,8 | 19—20 | 9045 | 252 | 4,41 | 307 | 5,38 | 0,821 | Morgens 3 l |
| | 11 ¹ / ₄ " " | 38,5 | 21—22 | 9859 | 271 | 4,74 | 351 | 6,13 | 0,773 | von 0.008 |
| 3. I. | 2 " p. m. | 38,3 | 22 | 9859 | 253 | 4,43 | 350 | 6,12 | 0,723 | Puls 104— |
| | 12 " m. | 37,1 | 19 | 8997 | 240 | 4,20 | 339 | 5,93 | 0,708 | Morgens 9 l |
| | 1 " p. m. | 38,0 | 21 | 9542 | 246 | 4,30 | 343 | 5,99 | 0,719 | von 0,008 |

*) Bei diesem Versuch ist kein „Normaltag“ vorgeschaltet: da die Injection Morgens gemacht wurde, und der Fieberanstieg erst Nachmittags 4 Uhr begann, so können die gehenden 2 Bestimmungen als „Normalwerthe“ angesehen werden.

III. Ci., 20jähr. Fabrikarbeiterin von 46 kg Körpergew., 151 cm Länge. Sehr geringer Pann. adipos. Seit 1¹/₂ Jahre heiser, Husten, Nachtschweisse. Vor 2 Monaten Haemoptoe. Geringe Infiltration der linken Spitze, keine Retraction des

1) S. Anmerkung auf voriger Seite.

orax. Hb. = 55 pCt. Hab. Athemfrequenz = 28—40. Puls 92—124. Temperatur: einmalige spontane Steigerung auf 38,2° (vor Beginn der Injectionen).

| Zeit | Körper- tempe- ratur | pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerkungen. |
|-------------|----------------------------|---------------|---------------|----------------------|-------------|---------------------|-------------|----------------------|--|
| | | Athem- | | CO ₂ -ccm | | O ₂ -ccm | | | |
| | | Fre- quenz | Volum. ccm | Ge- sammt | pro Kilo | Ge- sammt | pro Kilo | | |
| 1 Uhr a. m. | 36,8 | 17—18 | 6200 | 210 | 3,59 | 312 | 5,23 | 0,671 | Normaltag*). Morgens 3¼ Uhr Inj. von 0,008 Tuberc., kurzes Frösteln. |
| | 37,9 | 22 | 6968 | 165 | | 240 | | 0,687 | |
| 1¼ " " | 38,2—38,6 | 18—19 | 6475 | 220 | 4,79 | 297 | 6,45 | 0,742 | Hat soeben Schüttel- frost gehabt, cyano- tisch, fröstelt noch etwas. |
| 2 " " | 38,6—40,0 | 22—23 | 7885 | 222 | 4,82 | 345 | 7,51 | 0,642 | Cyanose, etwas Athemnoth. |
| 3 " p. m. | 39,6—40,2 | 23 | 8047 | 233 | 5,07 | 360 | 7,82 | 0,649 | Kopfschmerz, Dys- pnoe, kein Husten- reiz, kein Kältege- fühl. |

cf. Anm. S. 347.

IV. V., 18jähr. Mädchen von 48 kg Körpergewicht, 150 cm Länge, mäss. Pann. lipos., seit 1½ Jahre Husten, Nachtschweisse, Fieber (?).

Status: Thorax abnorm gewölbt, schmal, in der Gegend des Schwertfortsatzes gesunken, symmetrisch. Keine Retraction. Sehr geringe tuberculöse Infiltration der linken Spitze. Sputa spärlich, desgl. Bacillen. Hab. Athemfrequenz 20—24, Puls 84, Temperatur 36,6—37,4°.

| Zeit | Körper-temperatur | pro Min. | | | | | | CO ₂ O | Bemerkungen. |
|----------------|-------------------|---------------|---------------|----------------------|-------------|--------------------|-------------|----------------------|--|
| | | Athem- | | CO ₂ -ccm | | O ₂ ccm | | | |
| | | Fre- quenz | Volum. ccm | Ge- samt | pro Kilo | Ge- samt | pro Kilo | | |
| 11/2 Uhr a. m. | 37,0 | 14 | 5350 | 151 | | 228 | | 0,664 | Normaltag*). Morgens 3 1/4 Uhr Inj. von 0,006 Tuberc. (V. erfolgr. Inject.), Hustenreiz, leichtes Frösteln. |
| 3/4 " " | 37,7—38,3 | 13—14 | 5677 | 178 | 3,70 | 251 | 5,23 | 0,708 | |
| 1/4 " " | 38,9—39,1 | 12 | 5587 | 138 | 2,98 | 230 | 4,80 | 0,626 | |
| 1/4 " p. m. | 39,1 | 15 | 6218 | 161 | 3,36 | 243 | 5,07 | 0,662 | |
| 3/4 " " | 39,0—38,5 | 16 | 6339 | 157 | 3,27 | ? | ? | ? | |

t. blieb während der Versuchsdauer nüchtern.
cf. Anm. S. 347.

V. Z., 24jähr. ziemlich kräftig gebaute Magd, Körpergewicht 52 kg, Länge 163 cm. Pann. adipos. gering. Geringgradige Infiltration der linken Spitze mit leichter traction. Sputa mässig reichlich mit zahlreichen Bacillen. Hb 65 pCt. Hab. Athemfrequenz 20—28. Puls 80—108. Temperatur meist normal, manchmal abendliches Fieber bis 37,8°.

| Dat. | Zeit | Körper- tempe- ratur | pro Min. | | | | | | CO ₂ (°) | Bemerkungen |
|-------|-----------------------------------|----------------------------|----------|---------------|----------------------|-------------|---------------------|-------------|----------------------------|--|
| | | | Athem | | CO ₂ -cem | | O ₂ -cem | | | |
| | | | Frequenz | Volum. cem | Ge- samt | pro kilo | Ge- samt | pro kilo | | |
| 6. I. | 11 Uhr v. m. | 37,6 | 17—18 | 6738 | 225 | 4,33 | 269 | 5,17 | 0,837 | Normaltag*). Morgens 6 Uhr von 0,003 Tal kopfselmerzen. |
| | 4 „ p. m. | 38,4 | 13 | 6206 | 228 | 4,38 | 285 | 4,49 | 0,798 | |
| | 6 ³ / ₄ „ „ | 38,3 | 22 | 7051 | 218 | 4,19 | 276 | 5,30 | 0,790 | |

Pat. blieb während der Dauer des Versuchs nüchtern.

*) Nichts angegeben.

Was zunächst den Athemtypus anlangt, so bestätigten die Fieberversuche mittels der Tuberculinjectionen eine schon früher von Kraus festgestellte Thatsache, dass nämlich „bei recentem Fieber die Athemgrösse nicht unerheblich vermehrt zu sein pflegt“. Bei langer während dem Fieber pflegt diese Zunahme des Athemvolumens zu fehlen. Bei dem Reactionsfieber ergab sich ein zeitlicher Parallelismus zwischen Temperatur und Athemgrösse, unabhängig von der Athemfrequenz, jedoch nur bei den ersten Injectionen. Bei wiederholten Injectionen steigt oft die Athemcurve beträchtlich an, während die Temperatursteigerung nur gering ausfällt oder fehlt. Es scheinen also diese beiden Vorgänge nebeneinander, aber nicht von einander abhängig, ausgelöst zu werden.

Die Grösse des Gaswechsels, i. e. des O₂-Verbrauches und der CO₂-Production, war meist gesteigert, insbesondere während des Fieberanstreges. Für den O₂ berechnen Kraus und Chvostek eine Zunahme von 6—22 pCt., bei einem Schnittelfrost 45 pCt. Der respiratorische Coefficient schwankte innerhalb der bei Wärmeregulierungsschwankungen überhaupt beobachteten Grenzen.

Was schliesslich die Verwerthung der Versuche (und einiger anderer nicht hier angeführter an Chlorose u. s. w.) für die Frage des Stoffwechsels anlangt, so kommen die Autoren zu folgendem Schlusssatz:

„Im Beginn eines Fiebers (Fieberanfalles), sowie beim recenten Fieber überhaupt, stellen sich die oxydativen Prozesse bestenfalls um einen geringen Betrag gesteigert dar, der vollkommen gedeckt ist durch den beträchtlich gesteigerten N-Umsatz. Der Fettverbrauch kann im Fieber nicht wesentlich gesteigert sein. Wenn einzelne ältere Untersuchungen einen Betrag viel höher bezifferten, so liegt die Ursache in vermehrter Muskelthätigkeit beim Froste oder dergl. Bei langer dauerndem Fieber ist eine Steigerung der Oxydation überhaupt nicht erweislich.“

Soweit es sich um den febrilen Zustand handelt, und diese Frage bei den vorstehenden Untersuchungen zu Grunde, herrscht also grosser Uebereinstimmung mit den Resultaten der Arbeiten von Lowy und von Kraus und Chvostek. Es dürfte vielleicht nicht überflüssig sein, zu betonen, dass der Stoffwechsel bei Fieber, welches durch Tuberculin-

bezw. durch Tuberculin hervorgerufen wird, ganz denselben Gesetzen folgt, wie bei Fieber anderer Provenienz. Es bestätigen diese Untersuchungen auch vollkommen das Resultat Moller's, dass trotz Verkleinerung des respirirenden Parenchyms der Gaswechsel innerhalb normaler Grenzen verläuft, dass insbesondere keine Insufficienz der Lunge in Aufnahme und Ausscheidung der Gase besteht. Eine Verringerung der CO_2 -Ausscheidung, die in den älteren Versuchen immer wiederkehrt, wurde in keinem Falle constatirt, aber auch keine greifbare Erhöhung der O-Aufnahme und der CO_2 -Abgabe, soweit es sich um afebrile Fälle handelt.

Mit auffallenden Resultaten sind schliesslich noch Albert Robin und Maurice Binet¹ vertreten. Um allen Zweifeln an der Richtigkeit derselben von vornherein zu begegnen, führen sie an, dass dieselben innerhalb von 7 Jahren an 392 Kranken in mehr als 1300 Einzelversuchen gewonnen wurden. Die Haupt-„Thatsache“, die sie gefunden haben wollen, zipfelt in dem Satze: „Les échanges respiratoires sont beaucoup plus élevés chez les phthisiques que chez les individus sains, et cela d'une manière assez constante, pourque sur 162 phthisiques, nous n'ayons trouvé d'exception à cette règle que dans moins de 8 pCt. des cas.“

Die näheren Details erhalten aus Tabellen, von denen ich Einges in Folgendem wiedergebe.

| | Phthisis chronica | | Normal |
|---|-------------------|----------|----------|
| | Weiber | Männer | |
| Respirationsfrequenz | 23,7 | 24,6 | 16 |
| Lungen Capacität | 1279 ccm | 1821 ccm | 3800 ccm |
| Ventilation pro Minute | 10107 „ | 10257 „ | 7090 „ |
| CO_2 Production pro Minute | 352 „ | 369 „ | 276 „ |
| O_2 -Verbrauch „ „ | 463 „ | 469 „ | 340 „ |
| CO_2 -Production pro Kilo und Minute | 7,767 „ | 6,851 „ | 4,17 „ |
| O_2 -Verbrauch „ „ „ | 10,290 „ | 8,721 „ | 5,18 „ |
| Respiratorischer Quotient „ | 0,752 „ | 0,784 „ | 0,812 „ |

Es berechnet sich hieraus eine Zunahme der Ventilationsgrösse um 110 pCt. (W.) und 80,5 pCt. (M.), der CO_2 um 86 bezw. 64 pCt., des O_2 um 100,5 bezw. 70 pCt.

Die Autoren suchten natürlich nach einer Erklärung dieser hohen Werthe. Nachdem sie ablehnen, dieselben als Ausdruck eines Kampfes des Organismus mit den Bacillen, im Sinne eines acte de defense oder einer attaque bacillaire aufzufassen, kommen sie auf Grund einiger Beobachtungen an mehreren Geschwistern mit erbitteter Belastung zu dem Ergebnisse, dass es sich um eine vererbte Eigenthümlichkeit des respiratorischen Stoffwechsels handle; dieselbe gehe nicht auf alle

1) Le bulletin médical. 1901. No. 22. p. 249.

Descendenten über, aber diejenigen, welche sie ererbten, seien disponirt zur Erkrankung an Tuberculose! Mit dieser Theorie stimmt — nach den Versuchen der beiden Autoren — natürlich auch der respiratorische Stoffwechsel des Arthritikers, der sich antagonistisch verhält, indem sein Gaswechsel, sowohl CO_2 als auch O_2 vermindert ist. (Der Gichtkranke ist aber nicht, wie Einzelne früher allerdings meinten, immun gegen Tuberculose.)

Leider ist nicht angegeben, mittels welcher Methode u. s. w. die Zahlen gewonnen wurden; vorläufig wird man gut thun, nicht nur den theoretischen Schlussfolgerungen, sondern auch den nackten „Thatsachen“ als Gegengewicht einen erhöhten Skepticismus entgegen zu halten.

Es fragt sich nun, ob man aus den vorliegenden Versuchen auch Schlüsse auf die Fettzersetzung machen kann, soweit sie den affeblen Zustand betrifft. Dass während des Fiebers die Fettzersetzung nicht oder nur unwesentlich wächst, entsprechend vermehrter Muskelthätigkeit (insbesondere der Athemmuskeln) haben die Versuche (a zweifellos ergeben. Es lag nahe, die in den kurzdauernden Versuchen gewonnenen Werthe für 24 Stunden zu berechnen und so, bei gleichzeitiger Kenntniss der Eiweisszersetzung, event. unter Annahme einer obersten Grenze derselben, die Fettzersetzung zu construiren. Allein man kann sich a priori sagen, dass es nicht zulässig erscheint, die O_2 -Aufnahme und insbesondere die CO_2 -Abgabe eines absolut ruhenden Menschen derjenigen eines sich frei bewegenden Individuums gleich zu setzen. Solche Berechnungen lassen sich m. E. nur aus den Ergebnissen eines 24 stündigen Versuches im Pettenkofer'schen oder einem ähnlichen Respirationsapparate ableiten.

Auch die Ausschläge des respiratorischen Quotienten sind zu vieldeutig, als dass sie Aufschlüsse zu ertheilen vermöchten. Was letzteren anlangt, so ist derselbe in der Mehrzahl der Versuche etwas niedriger gefunden worden, sogar unter dem theoretischen Fettwerth Loewy's geneigt, diese Eigentümlichkeit auf den Inanitionszustand zu beziehen, indem in diesem seiner Ansicht nach „die Stoffwechselvorgänge in nicht gewöhnlicher Weise ablaufen“. Versuche an hungernden Hunde hatten theilweise ebenfalls sehr niedere Quotienten ergeben.

Diese Versuche¹⁾ ergaben aber ein noch sehr viel merkwürdigeres Verhalten des respiratorischen Quotienten, nachdem bei den Thieren durch Injection von Argent. nitr. in die Lunge eine Pneumonia arterialis erzeugt worden war. Derselbe fiel bis auf 0,515, in anderen Fällen auf 0,464, bzw. 0,578, bzw. 0,532! Dass die künz gekommene Lungenerkrankung und nicht das Fieber, das sich meist anschloss, hieran Schuld war, ergab sich daraus, dass auch da, wo kein Fieber auftrat, dieselbe Erniedrigung zu constatiren war. Andererseits hatten die oben citirten Versuche an Menschen ergeben, dass das Fieber den respiratorischen Quotienten nicht nennenswerth verändert. Die Erniedrigung wird hervorgerufen dadurch, dass die O_2 -Auf-

1) l. c.

nahme wächst, während die CO_2 -Ausscheidung gleich bleibt oder nur wenig ansteigt. (Eine Erklärung für dieses Verhalten steht noch aus. Denn wenn auch Lowy den Harn der betreffenden Hunde reichlich an C fand, insofern das Verhältniss von C : N zu Gunsten der ersteren geändert war, so dürfte dasselbe doch nicht so extrem geändert gewesen sein (Zahlenangaben fehlen, dass sämmtlicher in der Respiration fehlende C im Harn erschienen wäre. Bei Kohlenstoffbestimmungen im Menschenharn hat dagegen W. Scholz¹⁾ — es sind auch Fälle von Fieber nach Tuberculininjection und bei Pneumonie darunter — keine grossere numerische Abweichung gefunden, als sie auch bei gesunden Menschen, die im N-Gleichgewichte waren, zu constatiren waren.)

Ähnlich niedere CO_2 -Ausscheidung hatten schon früher Gréhant und Quinquaud²⁾, ferner Lépine³⁾ bei dem gleichen Experimente erhalten und darin ein Analogon der verminderten CO_2 -Ausscheidung bei Lungenkranken zu sehen geglaubt. Ich erinnere auch noch besonders an die Resultate Regnard's⁴⁾. Wenn man auch diesen alten Versuchen gegenüber manches einwenden können wird, so gewinnen dieselben gerade durch die Resultate Lowy's erneutes Interesse und fordern zu weiteren Untersuchungen auf.

Zuntz⁵⁾ schreibt über den respiratorischen Quotienten im Anschluss an seine Versuche an den zwei hungernden Menschen Cetti und Breithaupt: „Der respiratorische Quotient wird im Hunger durch eine Reihe besonderer Momente derart beeinflusst, dass er in der Ruhe unter dem theoretischen Werthe liegt“. Als wesentlichstes derselben nimmt Zuntz die in der Ruhe auch während des Hungers vor sich gehende Bildung und Anhäufung von Glykogen im Muskel an, die stets eine Bindung von O zur Folge hat. Erst bei Bewegung, bei Muskelthätigkeit kommt dann dieser O wenigstens theilweise in der Athemluft wieder zum Vorschein. Der respiratorische Quotient erleide also während dieser O-Anreicherung im ruhenden Muskel eine Erniedrigung.

Auch eines Umstandes ist zu gedenken, dass nämlich auch Herz- kranke mit Stauungserscheinungen einen ausserordentlich niederen respiratorischen Quotienten aufweisen. F. Kraus meint, dass CO_2 -Retention in Folge erschwelter Abgabe in den Lungen die Ursache hierfür sei. In der That ergaben Gasanalysen des Blutes eine Vermehrung der CO_2 und eine Verminderung des O_2 . Es besteht also in solchen Fällen eine ungenügende Ventilation des Blutes in der Lunge und zwar, da trotz Zunahme der Ventilationsgrösse der Nutzeffect hinter dem Bedarf zurück-

1) Ueber Kohlenstoffbestimmungen im Harn gesunder und lebernder Menschen. Mittheilungen des Ver. der Aerzte f. Steiermark, 1898. 4. S. 1; und: Ueber den C-Gehalt des Harns lebernder Menschen und sein Verhältniss zur N-Ausscheidung. Arch. f. exp. Path. 40. Bd. S. 326.

2) l. c.

3) Comptes rendus et mémoires d. séances de la soc. de biol. 1882. Cit. n. Lowy.

4) l. c.

5) Zuntz, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen (von Lehmann, Fr. Müller, J. Munk, Senator, Zuntz, Virch. Arch. 131. Bd. Suppl.

steht, so ist, wenigstens bei Herzkranken, die Endursache nicht in einer Insufficienz der Lunge zu suchen, sondern in der ungenügenden Arbeitsleistung des Herzens, in verlangsamter Blutcirculation.

Schliesslich liegt es nahe, auch noch zu fragen, ob denn nicht die Versuchsmethode an dem Zustandekommen des niederen respiratorischen Quotienten Schuld sein könnte. In diesem Sinne äussert sich M. Cremer¹⁾: „Es kann beim ruhenden Menschen sehr wohl eine CO₂-Retention von hinreichendem Umfange in den absolut ruhenden Muskeln stattfinden. Machen die Versuchspersonen hinterher Bewegungen, so wird dieser temporäre Ueberschuss wieder eliminirt“. Diese ebenso einfache als plausible Erklärung dürfte wohl für die meisten der angeführten Fälle völlig ausreichen; bei dem Falle von Miliartuberculose dürften ähnliche Verhältnisse obgewaltet haben, wie bei Herzinsufficienz, aber mit dem Unterschiede, dass hier in Folge der massenhaften Tuberkeleruption eine primäre Insufficienz des Lungenparenchyms vorlag.

Wir erhalten somit auf unsere Frage keine directe Antwort. Vielleicht ist es indess gestattet, mit Hülfe folgender Ueberlegung zu einem Schlusse über die Fettzersetzung zu kommen.

Wir haben die Eiweisszersetzung im afebrilen und im febrilen Zustande des Tuberculösen verfolgt und angenommen, dass uns der Fieberzustand nur eine verstärkte Wirkung der Tuberkelgifte vorführe, dass also während des Fiebers, was vorher nur im Kleinen oder kaum angedeutet zu sehen war, in grossem Maassstabe sich abspiele. Wenn wir nun finden, dass nicht einmal während des Fiebers die Fettzersetzung steigt, so ist es vielleicht erlaubt, zu deduciren, dass dann bei Einwirkung kleinerer Giftmengen erst recht keine Erhöhung der Fettzersetzung gegeben sein dürfte. Dem widerspricht nicht, dass Phthisiker meist abmagern, denn die Abmagerung muss nicht Folge gesteigerter Fettzersetzung sein, sie ist zweifellos Folge ungenügender Nahrungsaufnahme. Umgekehrt giebt es sogar Fettleibige, die mit Tuberculose behaftet sind, und wir können unter Umständen Fettansatz erzielen, trotz Weiterschreitens des Processes. Schliesslich möchte ich auch noch erwähnen, dass wir auch von keiner anderen Infectiouskrankheit wissen, dass sie einen Einfluss auf die Fettzersetzung habe.

Mit diesen Ueberlegungen ist die Sache natürlich nicht abgethan und soll es auch nicht sein; es wäre dagegen sehr wünschenswerth, dass einmal entscheidende Versuche gemacht würden.

Die wesentlichsten Resultate der Stoffwechseluntersuchungen dürfte sich unter Berücksichtigung des vorgeführten Materiales in folgenden Sätzen niederlegen lassen:

1) M. Cremer, Physiologie des Glykogens. In Asher und Spiro, *Ergebnisse der Physiologie*. 1902. I. S. 898.

An dem Verfall der Tuberculösen tragen primär Giftstoffe, die von den tuberculösen Herden aus zur Resorption gelangen, die Schuld.

Die Wirkung derselben ist eine mehrfache.

a. Sie wirken auf das Nervensystem; insbesondere auf das Hungergefühl, auf die Schweisssecretion, auf das Temperaturoentrum.

Dadurch, dass sie Appetitmangel, Widerwillen gegen die Nahrungsaufnahme erzeugen, führen sie

b. zu Unterernährung. Diese selbst geht wieder Veranlassung zu einer Verminderung der Widerstandskraft des Organismus und präpariert den Boden zur leichteren Ausbreitung der Krankheit.

c. Grössere Dosen der Giftsubstanzen führen, individuelle Schwankungen zugegeben, eine directe Schädigung des Zellprotoplasmas herbei, sie wirken stark toxisch. Der auf diesen Theil fallende Eiweissverlust ist jedoch nicht sehr auffällig und wird nur dann bedrohlich, wenn er über lange Zeiträume continuirlich sich hinzieht und nicht ausgeglichen werden kann.

d. Es scheint, dass die Regeneration der bei diesem toxischen Eiweisszerfalle zu Grunde gehenden Zellen unter dem Einflusse der Toxine etc. gehemmt, in schweren Fällen sogar vollständig verhindert wird, dass also die Regeneration darnieder liegt. Wir können das als Schädigung der Regeneration oder der „Vitalität“ bezeichnen. In diesem Sinne spricht auch die geringe eiweiss sparende Wirkung der Fette, die sich in mehreren Versuchen ergeben hat¹⁾.

e. Stärkere Grade der Giftwirkung sind meist von Fieber begleitet.

f. Der Stoffwechsel des fiebernden Tuberculösen folgt den gleichen Gesetzen wie bei Fieber anderer Ursache. Es findet eine Mehrzersetzung von Eiweiss statt, während Fett nur dann mehr zerfällt, wenn Dyspnoe, Schüttelfrost, kurz vermehrte Muskelthätigkeit nebenher geht.

g. Die stärkste Giftwirkung sehen wir bei der kaspigen Pneumonie grosserer Lungenabschnitte.

Wenn wir unter c) von einer Schädigung der Zellneubildung gesprochen haben, so meinen wir damit natürlich nicht die Leukocyten, die als Träger bzw. Producenten der Schutzstoffe, obwohl vielfach sich auflösend, nicht vermindert sind, ganz abgesehen von jenen, die in Form von Auswurf tagtäglich den Körper verlassen.

¹⁾ Vielleicht dürfte es sich empfehlen, ad hoc einzurichtende Versuche Vergleich der Sparwirkung der Fette und Kohlehydrate bei fieberlosen Phthisen zu unternehmen. Sie wären wahrscheinlich aussichtsvoll.

Wir haben bisher nur die wichtigsten Elemente des Stoffwechsels, den Stickstoff und den Kohlenstoff in unsere Betrachtung gezogen, und es erübrigt uns, soweit als möglich auch der übrigen Stoffe zu gedenken. Allein hier können wir uns sehr kurz fassen, denn nur wenige diesbezügliche Angaben sind in der Literatur niedergelegt.

Als weit verbreitet stellen wir die Phosphorsäure an die Spitze. Sie findet sich in den Knochen als Calciumphosphat, dann in organischer Verbindung als Lecithin und Nuclein, sowie mit Proteinen verbunden. Sie findet sich also in allen Geweben. Ähnliches gilt vom Schwefel, der ebenfalls theils als anorganische (vorwiegend als Schwefelsäure, theils in Form organischer Verbindung (Eiweissstoffe) vorkommt. Phosphor und Schwefel haben in ihrem Stoffwechselverhalten im Organismus mancherlei Eigenthümlichkeiten gemein, so unter anderem auch die, dass nicht die ganze Menge oxydirt wird, sondern dass ein gewisser Bruchtheil, beim Phosphor allerdings bedeutend weniger als beim Schwefel, als sog. neutrale Verbindungen ausgeschieden werden.

Die Untersuchungen Mitulescu's ergaben, dass die Phosphor-Bilanz im Allgemeinen der des Stickstoffs parallel geht. Ueber den sog. organischen P habe ich oben schon berichtet. Die Ergebnisse bedürfen in dieser Beziehung natürlich noch weiterer Bestätigung, doch ist vorläufig kein Grund vorhanden, sie in ihrem Hauptzuge anzuzweifeln, zumal da ja auch über den nicht oxydirten S, sowohl bei Tuberculose¹⁾, als auch bei anderen Infectiouskrankheiten (z. B. Pyämie²⁾) gleichlautende Befunde erhoben wurden. Doch erscheinen mir diese Verhältnisse ebensowenig wie die der Purinkörper etc. bereits spruchreif, sondern müssen erst noch weiter geklärt werden.

Ganz besonderes Interesse verdienen auch hier die Untersuchungen Mitulescu's, insofern sie zeigen, dass die Phosphorsäureausscheidung bei denjenigen Fällen, welche eine negative N-Bilanz aufwiesen, in der Regel die Menge des eingenommenen Phosphors übertrifft, und zwar ist natürlich nicht nur etwa bloss der sog. organische, sondern vor Allem der anorganische Phosphor oft gar nicht unbeträchtlich vermehrt. Die Phosphorsäure erscheint zum grössten Theile im Harn gebunden an Natron, an Kali, Ammoniak, Kalk und Magnesia, ca. $\frac{1}{3}$ wird mit dem Kothe ausgeschieden als Calcium- und Magnesiumphosphat, Lecithin. Ähnlich ist es auch mit der Schwefelsäure, die, abgesehen vom nicht oxydirten Schwefel, ebenfalls gebunden in Form von Salzen, entweder als anorganische oder in Form von Aetherschwefelsäuren ausgeschieden wird.

1) H. Benedict, Ausscheidung des Schwefels in path. Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. S. 281. 1899.

2) Rud. Schmidt, Ueber Alloxurkörper und neutralen Schwefel in ihrer Beziehung zu pathologischen Aenderungen im Zelleben. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34. S. 263. 1898. — Zur Stoffwechselpathologie des toxisch beeinflussten Organismus unter spec. Berücksichtigung der Alloxurkörper und des neutralen Schwefels. Centrbl. f. innere Med. 1898. S. 185.

Es existiren in der Literatur Angaben darüber, dass einige der anorganischen Basen bei Tuberculose vermehrt seien, so z. B. glaubte Senator¹ gefunden zu haben, dass die Kalkausscheidung häufig vermehrt sei. Allein diese Angaben sind, wie die späteren Untersuchungen v. Noorden's und Belgardt's², erwiesen, aus dem Grunde nicht beweisend, weil nur die Kalkausscheidung im Harn, nicht aber gleichzeitig auch die im Kothe berücksichtigt worden war. Sie hatten nur dann Gültigkeit, wenn das Verhältniss zwischen dem Kalkgehalte des Harns zum Kalkgehalte des Koths ein constantes wäre. Das ist aber durchaus nicht der Fall, sondern hängt, wie es scheint, vor Allem von der Art der Ernährung ab. Eine Untersuchung jüngeren Datums³ hat nun, diese Thatsache berücksichtigend, zu folgendem Ergebnisse geführt:

A. Ott⁴ hat in 5 Versuchen (s. S. 282, 297, 298, 307, 308), darthun können, dass „bei so hinreichender Ernährung, dass stärkere Verluste des Körpers an Eiweiss verhindert werden, von einem Verlust an Kalk und Magnesia, also einer Einschnelzung von Knochensubstanz auch beim liegenden Phthisiker keine Rede sein kann“. Damit soll aber, wie Ott mit Recht weiter ausführt, nicht behauptet werden, dass nicht in jenen Fällen, wo der Körper in Folge von Unterernährung von seinem eigenen Eiweissvorrathe abzieht, nicht doch auch eine Einbasse an Knochengewebe eintritt, im Gegentheil sie ist mit Bestimmtheit zu erwarten, nachdem ja schon im Hunger der Gesunde Kalk und Magnesia in gar nicht unerheblicher Menge zusetzt. Für die schweren, hochfiebernden Fälle, mit mangelnder Appetenz dürfte also wohl eine Vermehrung der Kalk- und Magnesiaausscheidung angenommen werden. Es hängt dieselbe aber offenbar fast ausschliesslich von Unterernährung ab und nicht direct von einem „toxischen“ Zerfalle. Die „Deminéralisation“ Robin's⁵ ist also jedenfalls kein Frühsymptom, sondern ein Spätsymptom.

Ueber die quantitativen Verhältnisse des Kalium-Natrium-Ammoniak-Stoffwechsels sind wir nicht genügend orientirt. Doch liegt bezüglich des ersteren eine interessante Beobachtung aus der Gerhardt'schen Klinik vor, welche das Verhältniss zwischen Kalium und Natrium berücksichtigt. R. Meyer⁶ fand nämlich eine vollige „Umkehrung“ desselben bei vorgeschrittenen Phthisen und Carcinomen. Normal trifft auf

| | | | |
|----------------------------|--------------|---|------------------|
| | 1 Kaliumsalz | 2 | 2,5 Natriumsalz. |
| Phthis. progr. (Frau auf 3 | „ | 1 | „ |
| Phthis. progr. (Mann) „ | 3,5 | „ | 1 |

1) Senator, Ueber die Kalkausscheidung im Harn bei Lungenschwindsucht.

Charité-Annalen. Bd. 7, S. 397. 1882.

2, v. Noorden und Belgardt, Zur Pathologie des Kalkstoffwechsels. Berl. klin. Wochschr. 1894. S. 235.

3) vfr. Nachtrag!

4) A. Ott, l. c.

5, l. c. und: Etudes cliniques sur la nutrition dans la phthisie pulmonaire chronique. Arch. général. de méd. 1895. April

6) Leube, Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. 1882. S. 337.

Bei beginnender Tuberculose (Mädchen) zeigte sich normales Verhalten ($1 \text{ KCl} : 3 \text{ NaCl}$), bei einer sehr langsam verlaufenden Phthise mässigen Grades sogar $1 \text{ KCl} : 5 \text{ NaCl}$.

Diese Verhältnisszahlen zeigen, wie in Folge der verminderten Natriumaufnahme und damit verbundenen Verminderung der NaCl -Zufuhr, vielleicht aber auch in Folge gleichzeitiger Chlorretention, die Ausscheidung des Natriums abnimmt, während die des Kalis nicht in gleichem Grade sich vermindert. Dass hierbei, wie Meyer annimmt, Zerfall von Organeiwass, insbesondere von Muskelsubstanz den Kaligehalt vermehrt, dürfte nach den Ergebnissen, die wir bei Betrachtung des N-Stoffwechsels erhalten haben, nicht zu bezweifeln sein.

Die Ammoniakausscheidung fand Leube¹⁾ bei fiebernden Phthisen erhöht. Gumlich²⁾ stellte bei einem 44jährigen abgemagerten Manne mit Phthis.progress. bei geringem Fieber und mässiger Nahrungsaufnahme das Verhältniss von Ges. N. : $\text{NH}_3\text{-N} = 100 : 7.9$ fest. Die Gesamtmenge betrug 0,775. Diese Zahl erscheint gewiss nicht hoch. Auch von Friedrichsen³⁾ mitgetheilte Daten sprechen nicht für eine NH_3 -Vermehrung. In einem Falle von Phthisis waren 3,7, in einem zweiten 4.5 pCt. des Gesamt-N in Form von NH_3 vorhanden. Es berechnen sich hieraus für die Tagesmenge 0,22, bzw. 0,27 g N, also auch sehr niedere Werthe. Soweit man sich auf diese wenigen Angaben verlassen kann, scheint also keine oder zum mindesten keine bedeutendere NH_3 -Vermehrung vorzukommen. Das macht weiterhin unwahrscheinlich, dass im Stoffwechsel des Tuberculösen Säuren, wie β -Oxybuttersäure u. dergl. eine Rolle spielen. In der That hat man auch bisher nichts derartiges nachgewiesen. Acetonbestimmungen⁴⁾, allerdings nur im Harn, nicht auch in der Athemluft, haben auch keine nennenswerthe Steigerung ergeben.

Dass die Körper der aromatischen Reihe häufig vermehrt sind, ist nach unseren Vorstellungen über ihre Entstehung naheliegend.

A. Blumenthal⁵⁾ beobachtete namentlich bei Darmtuberculose starke Indicanurie. Aber auch bei Cavernen mit jauchigem Inhalte pflegt sie nicht zu fehlen. Ganz besonders scheinen nach übereinstimmenden Angaben von Gehlig⁶⁾, Fahm⁷⁾, Cattaneo⁸⁾ und Com-

1) Leube, Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. 1882. S. 337.

2) Gumlich, Ueb. die Ausscheidg. des N im Harn. Ztschr. f. phys. Chem. 17. S. 10.

3) Friedrichsen, Ueber die Mischung der N-Substanzen im Harn bei Krankheiten. In v. Noorden's Beiträgen zur Lehre vom Stoffwechsel des gesunden und kranken Menschen. H. 2. S. 42.

4) cfr. z. B. Benedict, l. c.

5) A. Blumenthal, Diss. Berlin. 1899.

6) Gehlig, Beobachtungen über Indicanausscheidung bei Kindern, speciell bei der kindlichen Tuberculose. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 38.

7) J. Fahm, Ueber den diagnostischen Werth der Indicanreaction bei Tuberculose im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 37.

8) Cattaneo, Policlinico. 1897.

cetti¹⁾ Kinder mit Tuberculose Indican auszuschcheiden, so dass einige dieser Autoren sogar diagnostischen Werth auf dieses Symptom legen. Ob, wie Gilbert und Weil²⁾ meinen, in Folge einer ungenügenden Function der Leber Indoxylurie entstehe, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Sie geben an, unter anderen bei einem Falle von Tuberculose durch Organotherapie — Darreichung von Leberextract — die Indicanausscheidung unterdrückt zu haben.

Auch das Phenol erfährt in schweren Fällen, Cavernenphthisen mit zersetztem Inhalte, eine Vermehrung, wie F. Blumenthal³⁾ entgegen den Angaben Brieger's⁴⁾ berichtet. Das Gleiche gilt von der Skatolcarbonsäure⁵⁾. Es reihen sich an dieser Stelle wohl auch am besten jene noch unbekannten, aber vermuthlich mit den eben besprochenen verwandten Körper an, welche die Ehrlich'sche Diazo-Reaction geben. Von der Brauchbarkeit der Reaction — und damit auch von dem Vorhandensein dieser Substanzen bei Tuberculose — ist heutzutage mit wenigen Ausnahmen wohl jeder überzeugt. Was schliesslich die Harnfarbstoffe anlangt, so interessiert hier wohl am meisten das Urobilin, da man sich des Eindruckes nicht erwehren kann, dass bei der Tuberculose ganz besonders ein Consum rother Blutkörperchen stattfindet. Blutuntersuchungen liefern ja hierfür auch eine Bestätigung. Es liegen Untersuchungen vor sowohl bei als ohne Tuberculinbehandlung. Merkwürdiger Weise stimmen dieselben bei oberflächlicher Betrachtung nicht überein. So fand Hoppe-Seyler⁶⁾ bei Miliartuberculose, Phthisis florid und Peritonitis tuberculosa eine Verminderung der Urobilinausscheidung; auch Grimm⁷⁾ giebt an, dass dieselbe bei Miliartuberculose, Phthisis und Pleuritis im allgemeinen niedrig sei. Vermehrung deute, wenn sie einmal vorkomme, auf Complicationen. Dagegen fand Hoppe-Seyler⁶⁾ eine deutliche Steigerung nach Tuberculinjection bei Tuberculosen, wenn fieberhafte Reaction eintrat, bei Ausbleiben von Fieber trat dagegen keine Steigerung der Urobilinausscheidung auf. Wenn Hirschfeld⁸⁾ keine Urobilurie nach Koch'schen Injectionen wahrnahm, so dürfte das wohl an der Untersuchungsmethode gelegen gewesen sein. Hoppe-Seyler schliesst aus seinen Untersuchungen, es sei anzunehmen, „dass das Tuberculin auf den Blutfarbstoff eine zerstörende Wirkung ausüben kann, wenn es in relativ grossen Dosen eingebracht wird.“

1) Concetti, La pediatria. 1898. 1, 2.

2) Gilbert und Weil, Compt. rend. soc. biol. Bd. 51. p. 131. cit. nach

3) F. Blumenthal, Path. des Harns 1903. S. 209.

4) Brieger, Zeitschr. f. klin. Med. III. S. 476

5) F. Blumenthal, Deutsche Klinik. 1901. n. l. c.

6) Hoppe-Seyler, Virch. Arch. Bd. 124. S. 30. Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Bd. 128. S. 43; Ueber die Einwirkung des Tuberculins auf die Gallenfarbstoffbildung.

7) F. Grimm, Ueber Urobilin im Harn. Virch. Arch. Bd. 132. S. 246.

8) F. Hirschfeld, Stoffwechsel bei Lungentuberculose nach Anwendung des Koch'schen Mittels. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 29.

Geringere Giftmengen dürften daher wohl auch eine geringere Wirkung haben, die sich vermuthlich der Bestimmung entzieht, aber continuirlich und sich summirend doch eine Wirkung entfaltet. Ich glaube sehr wohl, dass es auch hier erlaubt ist, aus einer deutlichen Massenwirkung einen Schluss auf die mehr latente Wirkung kleiner Dosen zu ziehen, und dass so das differente Verhalten zwischen der Urobilinausscheidung unter Tuberculin und ohne solche zu erklären sein dürfte.

Nachtrag.

Während der Correctur erhielt ich Einblick in drei weitere ausserordentlich genaue Versuche von A. Ott¹⁾, die ich als willkommenen Beitrag zur Ergänzung des Mineralstoffwechsels noch anfügen möchte.

Fall I. 20jähr. Arbeiter. Cat. der rechten Spitze; Anämie, Abmagerung, kein Fieber. Sputum: Einzelne TB.

Versuchsdauer: 2 Vorbereitungs-, 4 Versuchstage, 2 tägige Nachperiode.

(In diesen wie in den übrigen Versuchen sind sämmtliche Einnahmen und Ausgaben analysirt. Die Nahrung bestand aus Milch, Plasmonzwieback und etwas Cognac. Der Kürze halber gebe ich nur die in der Tabelle vereinigten Resultate wieder.)

| | N | K | Na | Ca | Mg | S | P | Cl | Asche (ber.) |
|----------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| Einnahmen . | 108,08 | 21,95 | 7,12 | 18,60 | 1,61 | 3,45 | 15,26 | 13,60 | 119,04 |
| Ausgaben . | 97,95 | 19,97 | 5,55 | 17,50 | 1,34 | 6,14 | 15,13 | 10,71 | 116,59 |
| Bilanz | + 10,13 | + 1,98 | + 1,57 | + 1,10 | + 0,27 | — 2,69 | + 0,13 | + 2,89 | + 2,45 |

Resultat: Bilanz überall positiv mit Ausnahme des S.

Fall II. 21jähr. Landmann. Verd. des linken oberen Lungenlappens. Grosse Schwäche und Anämie. Febris hectica. Im Sputum sehr viel TB.

Versuchsdauer: 2 Vorbereitungs-, 4 Versuchstage.

| | N | K | Na | Ca | Mg | S | P | Cl | Asche (ber.) |
|----------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| Einnahmen . | 84,37 | 16,35 | 5,43 | 14,45 | 1,24 | 2,74 | 11,55 | 10,58 | 92,31 |
| Ausgaben . . | 83,57 | 17,56 | 4,09 | 15,74 | 1,02 | 5,45 | 12,24 | 8,65 | 101,1 |
| Bilanz | + 0,8 | — 1,21 | + 1,34 | — 1,29 | + 0,22 | — 2,71 | — 0,69 | + 1,93 | — 8,70 |

Resultat: Trotz geringer positiver N-Bilanz Verlust an K., Ca., P. und wiederum auch an S.

1) A. Ott, Zur Kenntniss des Stoffwechsels der Mineralbestandtheile beim Phthisiker. Zeitschr. f. klin. Med. 1903.

Fall III 25jähr. Kutscher. Sehr anämisch und schwächlich. Verdichtung des L. O.-L., Nachtschweisse. Im Sputum viel FB.

Während des Versuches trat öfters Erbrechen ein. Das Erbrochene, das Sputum und der Koth wurden miteinander vereinigt der Analyse unterzogen.)

Versuchsdauer 3 Tage, 2 Vorbereitungsstage.

| | N | K | Na | Ca | Mg | S | P | Cl | Asche (ber.) |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| Einnahmen . | 61,01 | 14,39 | 3,89 | 12,14 | 1,00 | 1,83 | 10,08 | 7,36 | 74,53 |
| Ausgaben . . | 63,98 | 14,83 | 3,69 | 11,29 | 0,89 | 3,98 | 10,32 | 6,67 | 78,89 |
| Bilanz | - 2,97 | - 0,44 | + 0,20 | + 0,85 | + 0,11 | - 2,15 | - 0,24 | + 0,69 | 4,36 |

Resultat: Negative N-Bilanz, trotzdem kein Verlust an Ca und Mg, wohl aber an K, P und S.

Das Ergebniss der Versuche deckt sich aber im Allgemeinen mit den früher wiedergegebenen Ausführungen. Positive N-Bilanz geht mit positiver Bilanz der Mineralbestandtheile einher, negative N-Bilanz mit Verlust an letzteren. Von dieser Regel macht aber Fall II eine Ausnahme, insofern trotz eines geringen N-Ansatzes ein Verlust an P, Ca und K stattfindet. Man könnte versucht sein, hierin eine Bestätigung der „Demineralisation“ zu erblicken. Man muss jedoch bei Beurtheilung dieser Verhältnisse sehr vorsichtig sein und darf nicht vergessen, dass die Ausscheidungsverhältnisse, speciell des Ca, selbst unter normalen Verhältnissen, sehr variable sind. M. E. ist man ebensowenig berechtigt, aus obigen Versuche einen wirklichen Kalkverlust abzuleiten, als etwa aus dem im Versuch III nicht wiedergefundenen Ca einen Ansatz. Nur sehr lang fortgeführte Versuchsreihen könnten entscheiden, ob einfache Retention oder Ansatz, bezw. Verschiebungen, Ungleichmässigkeiten der Ausscheidung oder Verlust vorliegt.

Das auffallendste Verhalten zeigt in den Versuchen der Schwefel, insofern von allen drei Kranken — also unabhängig von der Schwere der Erkrankung — in übereinstimmender Weise pro Tag um ca. 0,7 g S mehr ausgeschieden wurde, als in der Nahrung enthalten war. Das Verhältniss N : S im Harn war dabei das gewöhnliche. Eine stricte Erklärung hierfür zu geben, ist vorläufig nicht möglich. Die Annahme, dass die Nahrung zu arm an Schwefel war, verdient jedenfalls vor Allen in Betracht gezogen zu werden.

Umgekehrt wurde vom Cl und Na in allen Fällen weniger gefunden als der Aufnahme entsprach. Cl macht hierfür zwei Momente verantwortlich, erstens Entgang von Cl Na durch den Sch weiss, und zweitens die Anämie. Vielleicht darf man auch den entzündlichen Processen in der Lunge bronchopneumonische Herde selbst einen gewissen Einfluss zuschreiben, nachdem bei der eitrigen Pneumonie Chlorretention als eine feststehende Thatsache anerkannt ist.

XIII. CAPITEL.

Perspiratio insensibilis und Schweissbildung.

Von

H. von Schrötter.

Wenn die grossen Erfolge auf dem Gebiete der bacteriologischen Forschung die physikalischen und chemischen Untersuchungen im letzten Decennium vielfach in den Hintergrund gedrängt haben, so gilt dies insbesondere auch für das Studium der Tuberculose. Gerade die für das Verständniss der Stoffwechselforgänge beim Phthisiker wichtigen Untersuchungen sind vernachlässigt worden und erst in letzter Zeit hat der respiratorische Gaswechsel durch die verdienstvollen Unternehmungen von Robin und Binet entsprechende Würdigung erfahren. Ueber die Fragen, welche das hier zu behandelnde Thema betreffen, liegen mit Ausnahme einiger Angaben von Peiper und von A. Salter sowie der werthvollen Mittheilung von v. Limbeck keine Studien vor.

Das Verhalten der Perspiration im engeren Sinne, ich meine die vom Nervenapparate unabhängige Ausscheidung von Kohlensäure und Wasser durch die Haut, mag ja bei der Tuberculose von untergeordneterer Bedeutung sein, es erscheint aber befremdend, dass die Schweissbildung, eine Function, welche bei der Lungenschwindsucht in so auffallender Weise verändert ist, noch keine ausführliche Bearbeitung erfuhr und wir nur spärliche Daten in qualitativer und quantitativer Hinsicht darüber besitzen.

Schon vor langer Zeit wurde die bestehende Lücke bemerkt und es dürfte daher nicht uninteressant sein hierzu eine Stelle aus einem medicinischen Compendium¹⁾ der dreissiger Jahre des vorigen Jahrhunderts wiederzugeben:

1) Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, herausgegeben von verschiedenen Aerzten. Berlin 1839, Veit u. Comp.

„Warum der Schweiss Schwindsüchtiger nicht eben so gut als derjenige anderer Personen untersucht werden könnte, ist nicht einzusehen. Bekanntlich haben énard, Anselmino, Fourcroy u. A. m. Analysen des Schweisses vorgenommen. Es wäre zu wünschen, dass man namentlich in grossen Krankenhäusern häufige Gelegenheit zur Erweiterung der pathologischen Chemie nicht so oft ungenutzt vorübergehen liesse, da sich offenbar von dieser Seite her noch die wichtigsten Resultate erwarten lassen. Uebrigens scheint auch der Speichel der wahren Phthisiker ärmer an Salzen zu sein, wenn man aus der häufiger fehlenden Ablagerung von Weinstein um die Zähne hierauf schliessen darf.“

Auch Barratt schreibt, dass es für den Kliniker eine lohnende Aufgabe wäre sich mit Bestimmungen der Perspiration unter pathologischen Verhältnissen zu beschäftigen.

Trotz dieser Aufforderung besitzen wir, wie gesagt, bisher keine Analysen des von Phthisikern producierten Schweisses, obwohl die Ephemera bei Tuberculose eine höchst wichtige Erscheinung nicht bloss im späteren Verlaufe sondern auch als Initialsymptom darstellt.

Dieser Vorwurf könnte nun auch dem Verfasser der folgenden Darstellung gemacht werden; derselbe war aber durch Studien in anderer Richtung so sehr beschäftigt, dass es ihm unmöglich war, eigene Untersuchungen anzustellen. Eine erschöpfende Darstellung der die Perspiration und Schweissbildung bei Tuberculose betreffenden Verhältnisse ist nach dem oben Gesagten zur Zeit nicht möglich. Es soll daher der Versuch unternommen werden, nach Schilderung der, in rein klinischer Beziehung vorliegenden Erfahrungen, das unter physiologischen Bedingungen gewonnene Material in brauchbarer Weise zu gruppieren, die wichtigsten Befunde und Thatsachen hervorzuheben, um so die Untersuchungen in diesem noch so wenig erforschten Gebiete zu erleichtern und zu weiteren Studien anzuregen.

Die Hoffnung, dass dann auch dieses Capitel in nächster Zeit eine gründlichere Bearbeitung erfahren möge, erscheint umso berechtigter, als es sich hier nicht um complicirte, technisch schwer durchführbare Untersuchungen handelt, sondern um Forschungen, die der Hauptsache nach in jedem grösseren Sanatorium mit relativ einfachen Mitteln ausgeführt werden können.

Wenn auch über die Perspiratio insensibilis naturgemäss keine **neuen Beobachtungen** vorliegen, so ist doch die Hyperhidrose bei Phthisikern eine schon lange bekannte und auch von den Laien in ihrer Bedeutung gewürdigte Erscheinung.

Uebersieht man die Mittheilungen, welche man von einem grösseren Krankenmateriale erhält¹⁾, so zeigt sich zunächst die wichtige Thatsache, dass die vermehrte Schweissbildung schon zu einer Zeit auftreten kann,

1) Ich hatte hier ursprünglich die auf 12 Fälle bezüglichen Daten vorausschicken sollen, die sich mir beim Befragen und der Durchmusterung der betreffenden Patienten der III. med. Universitätsklinik in Wien ergaben. Der Abdruck derselben musste aber aus Raumangel unterbleiben, so dass ich mich auf dieselben nur im Allgemeinen beziehen kann.

wo noch keine anderen Zeichen beginnender Tuberculose nachweisbar sind, so dass das Einsetzen der häufig abundanten Schweisse bei Individuen, die sich vorher vollkommen gesund fühlten eine alarmirende Erscheinung darstellt, insbesondere wenn sich zu denselben dann noch katarrhalische Erscheinungen, ab und zu auftretendes Frösteln und Appetitlosigkeit gesellen.

Die vermehrten Schweisse können also unabhängig, oder zumindest ohne deutlichen Zusammenhang mit ausgesprochenen Störungen der Wärmeregulirung vorkommen und es erscheint mir daher in Uebereinstimmung mit Ruehle weniger von Bedeutung, dass nach der Meinung einiger Autoren während der Schweissausbrüche doch leichte Temperaturschwankungen bestehen können. Andererseits bilden die Schweisse aber auch ein wichtiges Begleitsymptom der während der Krankheit auftretenden Fieberbewegung, wobei wieder ein gewisser Parallelismus mit den Graden derselben, oder wie auch Cornet hervorhebt, mit der Acuität ihres Verlaufes bestehen kann. Bemerkenswerth ist ferner, dass die Schweissanfälle bei chronisch verlaufender Phthise fehlen, oder nur ab und zu, für längere oder kürzere Zeit eintreten können, wobei noch gewisse äussere Umstände, auf die wir später zu sprechen kommen werden, von Bedeutung sind. Louis (cit. nach Cornet) vermisst die Schweisse in einem Zehntel der chronischen Fälle. Aeussere Massnahmen sind es auch, durch welche der Kranke in manchen Fällen den Ausbruch der Schweisse verhüten beziehungsweise mildern kann, indem er sich durch Wechseln der Kleidung vorübergehend der Wirkung kälterer Temperaturen aussetzt u. A. m. Erscheint es unter physiologischen Bedingungen verständlich, dass bei Hyperämie der Hautgefässe eine gesteigerte Schweissproduction erfolgt, so ist es gerade der Tuberculose eigen, dass die Schweisse bei blassen, kühlen Hautdecken vorkommen, wie schon Foster betont hat, und oft durch Kältegefühl eingeleitet werden. Die gesteigerte Thätigkeit der Schweissdrüsen erfolgt bei den Tuberculösen im Allgemeinen unabhängig von sichtbaren Schwankungen in der Blutzufuhr, wenn es auch andererseits wieder richtig ist, dass die Phthisiker häufig ein sehr erregbares vasomotorisches Nervensystem besitzen: geringe körperliche Erregungen rufen „flammende Röthe des Gesichtes“ hervor, die wieder in eigenartiger Weise auf bestimmte Stellen, so die Wangen, die Jochbeingegend, manchmal unter auffallender Betheiligung der einen Seite, beschränkt sein kann.

Ganz besonderes Interesse beansprucht die Erfahrung, derzufolge die Hyperhidrosis auch schon in der Initialperiode oder bei leichten Formen der Erkrankung an eine bestimmte Zeitperiode beziehungsweise an einen bestimmten somatischen Zustand gebunden ist. So kann es als eine feststehende Beobachtung gelten und wir selbst haben dafür im Obigen einige Beispiele anführen wollen, dass die Schweisse insbesondere in der Nacht, sei es nun in der ersten oder, wohl häufiger, in der zweiten Hälfte derselben gegen den Morgen zu, hervortreten, während der Kranke bei Tag keine Ephidrose zeigt. Bei dem Einen setzt die Erscheinung regelmässig zwischen 2 und 3 Uhr morgens, bei dem Anderen

um 5 Uhr ein, wobei sich der Kranke, aus anderer Ursache, wie durch Traume erwacht, bereits in Schweiss getaucht finden kann, oder der Schweiss erst, nachdem Patient infolge unbehaglicher Gefühle munter geworden ist, zum Ausbruche kommt.

Befragt man die Kranken genauer nach ihren Wahrnehmungen, so ergibt sich, dass das Schwitzen nicht so sehr an die Nachtzeit, sondern vielmehr an den Zustand des Schlafes, beziehungsweise des Einschlafens gebunden ist. Zweifellos hat ja die Bettwärme an sich schon für das Auftreten der Nachtschweisse Bedeutung, aber die Erfahrung, derzufolge das Schwitzen gerade zu bestimmten Stunden der Nacht eintritt, namentlich aber der Umstand, dass Patienten gleich nach dem ersten Einschlummern, so wie sie in tieferen Schlaf kommen, unter unangenehmen Empfindungen erwachen und schwitzen, weist deutlich auf einen engeren Zusammenhang der Somnolenz mit dem Auftreten der Hypersecretion hin, wie namentlich Peter, v. Limbeck u. A. betont haben. Diese Annahme wird insbesondere noch durch die weitere Beobachtung unterstützt, dass Phthisiker, die sonst Tags über nicht schwitzen, sofort in Schweiss gerathen, wenn sie während des Tages einzuschlafen beginnen. Czerny hat das Verdienst für diesen Zusammenhang durch Untersuchungen an gesunden Kindern zuerst experimentelle Belege ebracht zu haben, so dass nicht mehr bezweifelt werden kann, dass die Schweissproduction durch den Schlaf in einem mit dessen Tiefe zunehmenden Grade gesteigert wird.

Es ist schon bemerkt worden, dass der Phthisiker offenbar durch die Sensationen beim Schwitzen geweckt wird. Manchmal wiederholt sich die Erscheinung mehrmals des Nachts und der Kranke wird nun in Folge der immer wieder sich einstellenden Schweissausbrüche wesentlich im Schlafe gestört. Erwacht fühlt er Hemd und Kopfkissen durchnässt und vermag erst wieder einzuschlummern, nachdem ihm kühler geworden und der Schweiss zu trocknen begonnen hat. Die Schweisse der Phthisiker sind stets mit Sensationen von Unbehagen verbunden und unterscheiden sich dadurch von den euphorischen Schweissen bei anderen Krankheitsarten.

Stellen die Nachtschweisse nach dem Gesagten ein für die Tuberculose charakteristisches Initialsymptom dar, so muss auch noch betont werden, dass der Phthisiker überhaupt viel leichter schwitzt, als der Gesunde. Geringe körperliche Anstrengung oder geistige Aufregung führen leicht zu gesteigerter Transpiration, insbesondere an der Stirn und den Händen, so dass Wunderlich, Mignotti u. A. geradezu auf die diagnostische Bedeutung dieser partiellen Schweisse bei kalt sich anfühlender Haut, aufmerksam gemacht haben. Dass der Schweiss ein allgemeiner sein oder stets nur an bestimmten Stellen besonders hervortreten kann, endlich, dass manchmal nur halbseitige Schweisse zur Beobachtung kommen, wird uns nicht Wunder nehmen, da wir ein derartiges Verhalten auch unter physiologischen Verhältnissen antreffen; anfanglich handelt es sich häufig

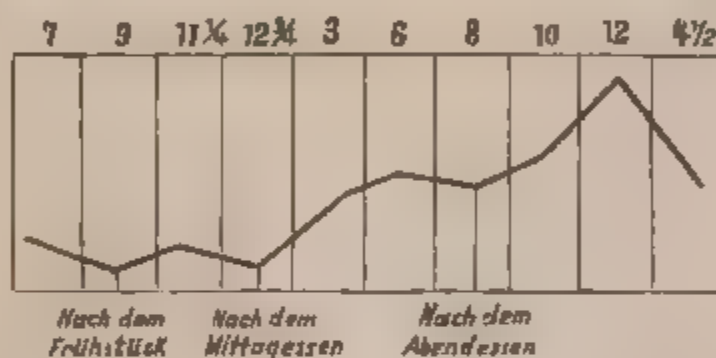
nur um partielle Schweisse. Eichhorst bemerkt, auf Grund eigener Erfahrungen, halbseitige Schweisse bei Kranken mit einseitigen Cavernensymptomen gesehen zu haben, wobei die schwitzende Seite jener entsprach, deren Lunge erkrankt war. Stärkeres Schwitzen auf der rechten Seite ist für den Gesunden Regel. Es sei noch bemerkt, dass jugendliche Phthisiker, vielleicht in Folge des Umstandes, dass es sich bei ihnen vorwiegend um die Anfangsstadien handelt, leichter und mehr schwitzen, als solche im vorgerückten Alter. Dass in Folge der Schweisse auch Sudamina vorkommen, soll nicht unerwähnt bleiben.

Was die Menge des producirtten Schweisses anlangt, so kann dieselbe, wenn wir uns erinnern, wie in einzelnen Fällen nicht nur das Hemd, sondern auch das ganze Bettzeug des Kranken bis zum Auswinden durchnässt ist, jedenfalls eine sehr bedeutende sein; präcisere Anhaltspunkte darüber besitzen wir nicht. Inwieweit diese so hochgradigen Wasserverluste einen Einfluss auf die Diurese nehmen können, ist auch noch unbekannt. Bemerkenswerth erscheint, was noch von keinem der früheren Bearbeiter hervorgehoben wurde, dass nur ausnahmsweise über gesteigertes Durstgefühl geklagt wird; von einer deutlicheren Polydipsie aber trotz der so reichlichen Schweissbildung nicht die Rede ist. Die Beziehungen des Durstgefühls zur Transpiration sind noch nicht hinreichend gewürdigt; Strubell erwähnt den immerhin merkwürdigen Befund einer Verminderung des Durstgefühls nach reichlichem Schwitzen bei Diabetes insipidus. Weiters wird man auf den durch die Schweisse hervorgerufenen Gewichtsverlust bei Beurtheilung des Körpergewichts zu achten haben; Constantbleiben desselben wird, wenn nicht Oedeme bestehen, als ein günstiges Zeichen anzusehen sein.

Es ist schon wiederholt darauf hingewiesen worden, dass das Fieber keine nothwendige Bedingung für die Schweisse ist. Auch in Fällen hochgradig tuberculöser Erkrankung können dieselben unabhängig von den Steigerungen der Körpertemperatur auftreten, andererseits aber auch Begleitsymptom heftiger Fieberbewegung sein. Die im Laufe hoher Fieberperioden auftretenden Schweissausbrüche fallen dann mit den zumeist während der Nacht folgenden Remissionen zusammen ohne dass jedoch hinsichtlich der Menge der Schweisse eine bestimmte Beziehung zur Höhe der erreichten Fiebertemperatur angegeben wird. In diesen Stadien der Krankheit kommt den den Organismus so hochgradig schwächenden colliquativen Schweissen eine prognostisch sehr ungünstige Bedeutung zu, namentlich wenn sie an subnormale oder Collapstemperaturen geknüpft sind. Sahli meint, dass das den Schweissen folgende Gefühl der Entkräftung auf die Entspannung der Gefässe durch die Wasserverluste zu beziehen und durch Wasserzufuhr erfolgreich zu bekämpfen sei.

Bevor wir an die Kritik der die Hyperhidrose bei Phthise verursachenden Momente gehen, möchte ich nochmals die charakteristische Erscheinungsform derselben, den Zusammenhang der nächtlichen Schweisse mit dem Schläfe näher ins Auge fassen.

Gewiss hat die bei der Tuberculose in bestimmter Weise temporär gesteigerte Schweisssecretion auf den ersten Anblick etwas Auffallendes, Besonderes an sich. Wir dürfen aber nicht vergessen, und dies scheint mir trotz der Arbeit von v. Limbeck noch nicht genügend betont zu sein, dass wir auf Grund mehrerer Untersuchungen, insbesondere jenen von Weyrich und von Perper wissen, dass die Perspiration, wenn dieselbe auch stetig und ununterbrochen von der Körperoberfläche vor sich geht, doch im Laufe des Tages und der Nacht schon physiologisch regelmässige Schwankungen durchmacht. Nach Weyrich wurden die Schweisse im Maximum zwischen 5 und 6 Uhr Morgens erreicht. Nach Perper, dessen Publication beistehende Curve entnommen ist, erreicht die Perspiration ihren Hohenpunkt etwa um 12 Uhr Nachts, um dann gegen den Morgen zu ziemlich steil abzunehmen.



24 stündiger Gang der Perspiration nach E. Perper.

Dem gegenüber hat v. Limbeck in Uebereinstimmung mit einer älteren Angabe von Jastrowitz sowie den Ergebnissen Czerny's, auf Grund eigener Messungen gefunden, dass das Maximum der Perspiration auf den Beginn des Schlafes, also auf die Zeit von etwa 2 Stunden vor Mitternacht fällt. Richtig ist, dass, wie ja auch die klinische Erfahrung zeigt, manche Patienten nicht in der Nachmittagsnacht, sondern in der That vornehmlich in der ersten Schlafperiode schwitzen; auch wissen wir nicht ob der ihnen erst in den Morgenstunden beim Erwachen zur Kenntniss gelangende Schweissausbruch thatsächlich zu dieser Zeit entstanden, oder auf Stunden vorher zurückzudatiren ist. Wie dem auch für den einzelnen Fall sein mag, so bleibt es doch wesentlich, dass die Perspiration während der Nacht erhöht ist und ein unverkennbarer Zusammenhang mit dem Schlafzustande besteht. Mit Bezug auf die Tuberculose würde es sich also um eine Steigerung eines bereits physiologischen Verhaltens durch die noch weiter zu erörternden Momente handeln. Durch diesen Hinweis erscheint der Nachtschweiss der Phthisiker wenigstens theilweise seines Nimbus beraubt.

Was nun die näheren **Ursachen der Schweisse** bei Tuberculose, beziehungsweise die Gründe für eine so wesentliche Steigerung derselben in quantitativer Beziehung anlangt, so sind bisher verschiedene Theorien aufgestellt worden, die jedoch, soweit sie vor die Acta der bacteriologischen Forschung fallen, in keiner Weise befriedigen können, sie mögen

deshalb nur in Kürze gestreift werden. Traube hat zuerst die Ansicht vertreten, dass die im Wege der Respiration erfolgende Wasserverdunstung durch die Zerstörungsvorgänge in der Lunge beeinträchtigt sei und das Hautorgan dafür vicariirend eintreten müsse. Die Verkleinerung der Athmungsfläche, für welche Hinweise in der Abnahme der Vitalecapacität, der bestehenden Dyspnoe und A. gegeben schienen, sollte sonach durch die erhöhte Thätigkeit des Hautorganes compensirt werden. Mit Recht hat man gegen diesen Gedankengang, ebenso wie gegen die noch zu berührende Kohlensäuretheorie geltend gemacht, dass die Schweisse ja gerade zu einer Zeit mit grosser Intensität auftreten können, zu welcher, wie in der Initialperiode, von einer eingreifenderen Schädigung des Lungengewebes nicht die Rede ist. Für Fälle hochgradiger Erkrankung der Lunge konnte eher an einen vicariirenden Einfluss des Hautorgans gedacht werden und in der That hat auch noch in neuerer Zeit Peiper die bei seinen Kranken beobachtete Steigerung der Perspirationswerthe auf diesem Wege zu erklären versucht.

Der von Traube betonte Zusammenhang ist immer wieder reproducirt worden, ohne dass man sich die Mühe genommen hätte, zu untersuchen, ob die Verdampfung Seitens der Lunge auch thatsächlich durch ausgedehnte Zerstörungsvorgänge herabgedrückt wird. Die im Wege der Expiration producirt Wassermenge stellt, von den Schwankungen der Aussentemperatur hier abgesehen, eine Function der Ventilationsgrösse dar und es wird daher eine Verminderung der Wasserdampfausscheidung nur dann statt haben, wenn jene wesentlich abnehmen würde. Nun kann man sich aber überzeugen, und ich werde gleich auf ein Beispiel aus eigener Erfahrung zurückkommen, dass die Atemgrössen nicht nur nicht vermindert, sondern im Gegentheil erhöht gefunden werden, indem die nicht erkrankten Parthien der Brust, offenbar compensatorisch, in ausgiebigerer Weise als unter normalen Verhältnissen athmen. Eine Verminderung der Wasserausfuhr könnte daher nur in dem Sinne erfolgen, dass die Expirationsluft vielleicht weniger mit Wasserdampf gesättigt wäre. Dies erscheint aber zu mindest fraglich, so dass sich die Traube'sche Theorie auch aus diesem Grunde unhaltbar erweist.

Nach Lauder-Brunton sollten die Nachtschweisse durch erschwerte Kohlensäureausscheidung, beziehungsweise durch Anhäufung derselben im Blute verursacht sein, indem sich solcher Art die die Schweisssecretion beherrschenden Centren in einem erhöhten Reizzustand befinden würden. Heute dürfen wir, auf Grund der ausgedehnten Untersuchungen von Robin und Binet über den respiratorischen Gaswechsel bei Lungentuberculose annehmen, dass nicht nur die Ventilationsgrösse, sondern auch die CO_2 -Ausscheidung gesteigert ist. Auf ein Kilogramm Körpergewicht bezogen würde dieselbe bei einem Manne um 64 pCt., bei Frauen um 86 pCt. erhöht sein.

Aber auch in Fällen hochgradiger Infiltration oder Ausschaltung einer ganzen Lunge kann von Kohlensäureanhäufung im Blute nicht gesprochen werden. In einem mit mässiger Fieberbewegung einhergehenden Falle von

tuberculösen Pneumothorax, den ich vor kurzer Zeit an der III. medicinischen Universitätsklinik in Wien untersucht habe, war der Gaswechsel eher gesteigert und der respiratorische Quotient betrug im Mittel von zwei Analysen 0,729. Hierdurch erscheint die Kohlensäuretheorie auch experimentell widerlegt; schon Brehmer hatte gegen dieselbe angeführt, dass die Schweisse auch in der Vorperiode und unabhängig von destructiven Vorgängen des Lungengewebes vorkommen.

Andere haben für das Auftreten der Schweisse während des Schlafes die während der Nacht verminderte Sauerstoffaufnahme geltend gemacht, wodurch die den Schweissapparat in erhöhtem Masse reizenden Stoffe nur ungenugend zerstört werden sollten. Fränzel wollte Erschlaffung und Erweiterung der Gefässwände für die Hyperhidrose verantwortlich machen. Habel hat gesteigerte Erregbarkeit des nervösen Centralapparates, beziehungsweise „reizbare Schwäche“ zur Erklärung herangezogen, sammtlich Anschauungen, die schon Blasius hinsichtlich ihrer geringen Tragweite kritisch beleuchtet hat. Die Schweisse auf Anaemie zurückzuführen, geht auch nicht an, da dieselben lange vor deutlichen Erscheinungen nach dieser Richtung bestehen können.

Wie wir gesehen haben, vermag somit keine der hier nur kurz berührten Anschauungen eine hinreichende Erklärung für das Auftreten der Schweisse bei der Lungentuberculose zu geben. Viel mehr Beachtung scheint mir jene Ansicht zu verdienen, welche schon Mignot über die Aetiologie der Schweisse geäussert und Cornet vertreten hat, indem er dieselben als eine „Resorptionserscheinung von Proteinen der Tuberkelbacillen und eventueller secundärer Bakterien“ auffasst. Ein Erklärungsversuch auf diesem Wege beansprucht um so mehr Berechtigung, als ja schon das zeitliche Auftreten der Schweisse, ihr anfallsweise, häufig von deutlicher Fieberbewegung unabhängiges Erscheinen, denselben einen specifischen Charakter verleiht, durch welchen sie sich von jenen, an Störungen der Wärmeregulierung gebundenen Schweissausbrüchen bei so vielen anderen fieberhaften Prozessen unterscheiden. Gerade das Einsetzen der Schweisse zu einer Zeit, wo noch keine physikalischen Erscheinungen in den Lungen nachzuweisen sind und nur allgemeine Krankheitsgefühle oder Hustenbewegung mit massigen bronchitischen Symptomen bestehen, drängt dazu, diese, auch dem Kranken so auffallende Schweissbildung mit der Infection durch den Tuberkelbacillus in ursächliche Beziehung zu bringen. Die Beobachtung, derzufolge die in den ersten Krankheitsmonaten so regelmässig eintretende Erscheinung im weiteren Verlaufe, bei bereits manifesten Veränderungen in der Lunge, häufig nachlassen, wie wir selbst vor Kurzem zwei solche Fälle beobachten konnten, unterstützt diese Annahme, indem der Lungenprozess zu dieser Zeit nicht mehr als rein tuberculöser aufzufassen, sondern bereits als eine unter der Mitwirkung von Secundärbakterien ablaufende Erkrankung anzusehen ist. Wenn auch allerdings nicht auszuschliessen ist, dass nach Cornet die Proteine der Mischinfection als Erreger der Schweisssecretion in Betracht kommen könnten, wofür das Auftreten von Schweissen

im weiteren Krankheitsverlaufe sprechen würde, so glaube ich doch, dass in dem bereits betonten initialen Auftreten der Schweissausbrüche ein nicht unwesentlicher Hinweis auf die ursächliche Rolle, gerade der von den Tuberkelbacillen producirten Stoffe für das Zustandekommen dieses Systems gegeben ist. Dasselbe ist ebenso wie die erhöhte Pulsfrequenz eine Intoxicationserrscheinung.

Was das Auftreten der Schweisse gerade zur Nachtzeit anlangt, so mag dies, abgesehen von dem Umstande, dass die Schweissproduction während des Schlafes, wie wir gehört haben, schon unter physiologischen Verhältnissen eine gesteigerte ist, damit zusammenhängen, dass die Oxydationsvorgänge zur Nachtzeit und zwar um etwa $\frac{1}{4}$ herabgesetzt sind, wodurch die Zerstörung der im Blute kreisenden Giftstoffe eine verminderte sein könnte. Viel wichtiger aber erscheint die Thatsache an sich, dass die Schweissproduction in der Nacht schon physiologisch eine gesteigerte ist.

Vielleicht ist es in Verfolgung dieser Erwägung nicht unberechtigt daran zu denken, dass das Wiedererscheinen der Schweisse in spätere Perioden der Erkrankung mit grösserer Activität des Tuberkelbacillus in quantitativer Richtung zusammenhängt. Dass die Schweisssecretion bei chronischem Verlaufe viel geringer als bei der gallopirenden Form der Schwindsucht sein kann, mag, wie Cornet meint, damit zusammenhängen, dass die Menge der in der Zeiteinheit zur Resorption gelangenden Proteine im ersteren Falle eine viel geringe ist. Jedenfalls aber erscheint es mir am Platze die bei der Tuberculose vorkommenden Schweisse hinsichtlich ihrer Genese nicht als gleichwerthig aufzufassen. Die bei beginnender Tuberculose auftretende Schweissproduction mit ihrem regelmässigen Verlaufe kann nicht ohne weiteres jenen profusen Schweissen gleich gesetzt werden, welche in späteren Stadien der Krankheit während der grosszackigen Temperatureurven des kritischen Fiebers mit seinen tiefen Morgenremissionen und Schüttelfrösten auftreten. Diese hängen mit der gestörten Wärmeregulation zusammen, beziehungsweise sind eine Folge derselben und werden durch die Beurtheilung des Fiebers verständlich. Bei den Schweissen der Phthisiscandidaten aber kommt es ohne Zusammenhang mit stärkerer Fieberbewegung, ohne concomittirende Zerstörungsvorgänge zur nächtlichen Schweisssecretion. Die Toxine der Tuberkelbacillen reizen früher die Schweisscentren der Medulla und des Rückenmarkes als das Wärmecentrum, wobei eine grössere Labilität des ersteren von Bedeutung sein mag. Bezüglich specieller Formen der Hyperhidrose, wie das Auftreten einseitiger Schweisse in schweren Fällen von Phthise wird schliesslich an Neuritis des durch tuberculöse Drüsenpakete geschädigten Nervus Sympathicus zu denken sein.

Wenn ich schon mit Rücksicht auf die Erscheinungsform gesagt habe, dass die Schweissproduction im Verlaufe der Krankheit nicht ohne Weiteres als Symptom gleicher Dignität angesehen werden kann, so gilt dies vielleicht auch mit Rücksicht auf die Qualität des während der verschiedenen Krankheitsperioden producirtes Schweisses. So könnten nach

dieser Richtung hin angestellte Untersuchungen nicht blos bezüglich der secernirten Bestandtheile Unterschiede aufdecken, sondern es würde sich ein solcher vielleicht auch in Bezug auf osmotische Spannung sowie die Toxicität des Secretes nachweisen lassen.

Nicht uninteressant wäre hinsichtlich der specifischen Bedeutung der Tuberkelproteine für die Hyperhidrosis das Auftreten von Schweissen nach der Injection von Tuberculinpräparaten bei anscheinend gesunden Personen; ich habe jedoch auch in neueren Mittheilungen, wie in der jüngst erschienenen Arbeit von K. Franz keine Beobachtungen darüber gefunden. Die Nachtschweisse ausgesprochener Phthisiker sollen nach Tuberculininjectionen zurückgehen. Erwähnt sei diesbezüglich, dass sich im amtlichen Berichte über die Wirksamkeit des Koch'schen Heilmittels gegen Tuberculose 1891 von mehreren Autoren Nachlassen, beziehungsweise Verschwinden der Nachtschweisse nach Tuberculininjection verzeichnet findet. Fraentzel schrieb geradezu: „Unverkennbar ist die Wirkung des Mittels auf die Nachtschweisse; alle Patienten, die daran litten — oft sogar in recht unangenehmer Weise — sind davon frei geworden.“

Gehen wir nach diesen Erfahrungen auf jene Ergebnisse ein, welche über die Perspiration und Schweissbildung unter physiologischen Verhältnissen vorliegen, indem dieselben als Basis, beziehungsweise als Vergleichsmaterial für das Verhalten dieser Functionen bei der Tuberculose dienen sollen. Ich habe in dieser Beziehung die Mühe nicht gescheut, die gesammte Literatur über diesen Gegenstand durchzusehen und die vielfach zerstreuten Angaben in möglichster Vollständigkeit zu sammeln.

Erinnern wir uns zunächst an die Begriffsbestimmung der Perspiration.

Im Gegensatze zu den sichtbaren Ausscheidungen von Seiten der Nieren und des Darmkanales bezeichnet man als insensible Perspiration die durch die Haut stattfindende Ausscheidung von Kohlensäure und Wasserdampf, welche unabhängig von der unter dem Einflusse des Nervensystems stehenden Thätigkeit der Schweissdrüsen erfolgt. Ausser dieser insensiblen Perspiration findet noch eine solche durch die Lungen statt. In Wahrheit lässt sich aber eine schärfere Trennung der Wasserausscheidung durch die Haut von der Schweissbildung nicht durchführen, da ja auch bezüglich ersterer eine wenn auch passive Betheiligung der Schweissdrüsen nicht auszuschliessen ist und man bei den Bestimmungen der Perspiration keine sichere Unterscheidung zwischen der durch blosse Verdampfung oder wirkliche Secretion gelieferten Wassermengen vornehmen kann¹⁾. Der Ausdruck Perspiratio insensibilis wird daher für die

1) Auch Jolyet und Viault sprechen sich in ihrem Lehrbuche der Physiologie 1898 gegen eine scharfe Trennung der Perspiration und Schweissbildung aus, es handelt sich nach ihnen um mehr graduelle, quantitative Unterschiede. Zuerst besteht transpiration insensible, dann ein Zustand, den sie als moiteur bezeichnen, dann nimmt die Ausscheidung die Beschaffenheit des sueur an.

gesamten durch Haut und Lunge gelieferten Ausscheidungen gebraucht; ältere Autoren haben die sichtbare Schweissproduction als sensible Perspiration im Gegensatze zu der unfühlbaren Wasserabgabe bezeichnet.

Bei profusen Schweissausbrüchen, wie sie nach körperlicher Anstrengung auftreten oder durch pathologische Momente, wie beim Phthisiker veranlasst vorkommen, ist es klar, dass es sich hierbei nicht um einen einfachen Diffusionsvorgang sondern um Schweissproduction handelt. Ersterer wird im allgemeinen eine ziemlich constante wesentlich von äusseren Momenten abhängige Grösse darstellen, während Letztere auch aus anderen Gründen sehr erhebliche Schwankungen erfahren kann. Der Schweissapparat kann nicht nur an und für sich, sondern auch in Verbindung mit anderen Mechanismen zu gesteigerter Thätigkeit angeregt werden und stellt so einen der wichtigsten Factoren der Wärmeregulirung vor. „In allen Fällen.“ sagt Rubner, „in welchen im Körper mehr Wärme producirt wird als auf dem Wege der Ausstrahlung und Wärmeleitung sowie durch die unvermeidliche Wasserverdunstung abgegeben werden kann, tritt die Schweissbildung als vicariirende Quelle des Wärmeverlustes ein.“ Unter solchen die Wärmeabgabe Seitens unseres Körpers steigernden Einflüssen stellt das Hautorgan seine Thätigkeit ein und bewirkt Wärmesperrung; Umstände, durch welche die Wasserverdunstung befördert wird, vermindern die Schweissabsonderung und damit die Menge des vom Körper abdampfenden Wassers. In diesem Sinne wird die physikalische Wärmesteuerung durch die von Pflüger begründete chemische Wärmeregulirung unterstützt, nach welcher durch gesteigerten Stoffverbrauch im Muskel eine erhöhte Wärmeproduction stattfindet. In dem einen Falle wird durch die Activität der Haut, beziehungsweise die Contraction der Hautgefässe, weniger Blut zur Oberfläche geführt und die Wirkung der Verdunstung herabgesetzt, im anderen Falle auf reflectorischem Wege eine Steigerung der Zersetzungs Vorgänge angeregt. Beide Mechanismen können sich in verschiedener Combination je nach der Beschaffenheit des umgebenden Mediums und der inneren Zustände vertreten. Die Wärmeausgaben vertheilen sich nach den vorliegenden Angaben auf die Haut durch Leitung, Strahlung und Wasserdampfabgabe zu 86,9 pCt., auf die Lunge durch Leitung und Verdampfung zu 11,1 pCt. Es würde zu weit führen die Beziehungen dieser Functionen zur Wärmebilanz für den fiebernden Phthisiker näher zu beleuchten. Wenn nach dem Gesagten Perspiratio insensibilis und Schweissbildung im Allgemeinen Hand in Hand gehen werden, so kommt der Letzteren doch eine ungleich grössere Selbständigkeit zu; lebhaftere Schweissproduction kann Sinken der Perspiration zur Folge haben.

Es ist daran festzuhalten, dass die Schweissproduction unter dem Einflusse des Nervensystemes steht und im Gegensatze zu früheren Anschauungen einen von den Vasomotoren unabhängigen Nervenapparat besitzt. Wenn dieselbe auch bei Erweiterung der Hautgefässe und hyperämischen Erscheinungen zunimmt, so steht heute auf Grund der Experimente von Vulpian, Newracki, Luchsinger u. A. die Thatsache fest,

dass es eigene Schweissfasern giebt, die allerdings in denselben Bahnen wie die Gefassnerven zu verlaufen scheinen. Die Secretion kommt nicht durch locale, sondern durch Vermittlung centraler Erregung zu Stande, der Bestand eines medullaren beziehungsweise spinalen im unteren Brust- und oberen Lendenmark gelegener Schweisscentren ist durch die experimentellen Forschungen sowie durch die Wirkungsweise direct schweiss-treibender Mittel, Pilocarpin etc. sicher gestellt worden. Konnten über die Gültigkeit einer von der Blutzufuhr unabhängigen Schweisssecretion in früherer Zeit Zweifel bestehen, so hatten, wie schon Foster sehr richtig andeutet, ja gerade die Schweisse der blassen, abgemagerten Phthisiker auf eine selbständige Stellung derselben hinweisen können. Gegenwartig wissen wir, dass wenn den Toxinen der Tuberkelbacillen auch nach Arloing, Romberg, Bonchard, vasodilatatorische Eigenschaften zukommen, der Blutdruck bei Tuberculose im Allgemeinen erniedrigt und der Puls weich ist. Die Vermehrung der Perspiration durch vasculare Momente würde aber gerade eine gesteigerte Herz- und Gefass-thätigkeit voraussetzen.

Wir wollen uns nun zunächst mit dem Verhalten der täglichen Ein- und Ausscheidungen unseres Körpers beschäftigen.

Untersuchungen hierüber sind namentlich in älterer Zeit an Gesunden wiederholt ausgeführt worden und interessieren uns vornehmlich deshalb, da es durch vergleichende Wägungen möglich ist in Ergänzung der bisher ausschliesslich studirten Schwankungen des Körpergewichtes auch Anhaltspunkte über den Gang der Perspiration beim Phthisiker zu gewinnen.

Die ersten genauen Bestimmungen über das gegenseitige Verhalten der sensiblen und insensiblen Ausscheidungen beim Gesunden sind von Sanctorius (1561–1636), dann von Dodart, Keil, Dalton u. A. ausgeführt worden. Eingehender hat sich Valentin mit der Frage beschäftigt und seiner Bearbeitung eine Tabelle bei-

| Verhältniss der sensiblen Ausgaben zur Perspiration | Die eingenommenen Nahrungsmittel - 1 gesetzt betragen | | | | Autor |
|---|--|-------|---|-------------------|---------------------------------------|
| | Faeces | Urin | Summe der sensiblen Entlee- rungen | Per- spiration | |
| 1 : 0.846 | 0,032 | 0,533 | 0,544 | 0,456 | Mittel aus Dalton's Bestimmungen |
| 1 : 1,119 | 0,032 | 0,533 | 0,483 | 0,517 | Mittel aus Valentin's Bestimmungen |

gegeben, aus welcher ich die folgenden Angaben entnehme. In Uebereinstimmung mit Dalton fand er, dass die Perspiration etwa $\frac{2}{5}$ der sensiblen Ausgaben und etwa $\frac{3}{5}$ der Einnahmen unter physiologischen Verhältnissen beträgt. Nach stärkeren körperlichen Leistungen und Schweissen können solche Umkehrungen stattfinden, dass das der Körperruhe entsprechende Verhältniss der sensiblen Ausscheidungen zur Per-

spiration 100 : 45 zu einem solchen von 10 : 13 wird. Auf die Stunde berechnet, würde nach Valentin die Perspiration bei Ruhe 30 g, nach mehrstündigem Marsche 132,7 g betragen. Bei Tage fand er die Perspiration um $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ grösser als bei Nacht, aber dieselbe kann zu dieser Zeit durch Schweisse um mehr als die Hälfte zunehmen. Nach Volz kommen beim Erwachsenen vom täglichen Körpergewichtsverluste auf 1 kg 30,1 g Urin 2,4 g Koth und 18,7 g insensibler Verlust. Pettenkofer und Voit ermittelten beim ruhenden Menschen für die Wasserdampfabgabe durch die Haut als 24stündigen Werth 820—1000 g, was etwa 40 pCt. der gesammten zur Ausscheidung kommenden Wassermenge entsprechen würde. Weyrich fand 583 g. Schierbeck bestimmte die Perspiration pro Stunde bei 29,8° mit 22,2 g, bei 31,5° mit 71,9 g und bei 32,8° mit 73,4 g. Beim nackten Menschen stellte sich die 24stündige Menge bei 30°—38° auf 532—3811 g, beim bekleideten bei 28,4° auf 1224 g und bei 33,4° auf 2953 g. Nach Barratt beträgt die stündliche Perspirationsgrösse nach Messung am linken Arme für diesen bei Temperaturen von 25°—38° C im Mittel 3,5—4,0 g. Er giebt an, dass ziemliche Schwankungen zwischen der Bestimmung an aufeinanderfolgenden Tagen bestehen; der Temperatur wurde nur geringer Einfluss zukommen. Nach Sauer perspirirt der rechte Arm ca. 6,0 g in der Stunde. H. v. Schrötter und Zuntz fanden im Sommer 1902 nach Bestimmungen an sich selbst bei Arbeit im Laboratorium eine Hautperspiration von 56,0 beziehungsweise 58,1 g pro Stunde; während einer 10stündigen Ballonfahrt, bei welcher die Maximalhöhe von 5250 m erreicht wurde, betrug dieselbe 38,0 beziehungsweise 44,0 g. Im Allgemeinen wird man die Perspirationsgrösse des Erwachsenen nach den mehrjährigen Beobachtungen von A. Volz rund mit 50 g pro Stunde und 1200 g pro Tag annehmen dürfen.

Hinsichtlich der quantitativen Verhältnisse der Schweissausscheidung im engeren Sinne führe ich vor Allem die Daten von Cramer an. Nach diesem Autor kann die tägliche Menge von 190 bis 3508 g schwanken; bei starker Arbeit werden 2,91 pCt., an heissen Sommertagen 4,87 pCt. und bei stärkster Anstrengung 7,7 pCt. des Körpergewichtes abgesondert. Durch Einwirkung äusserer Factoren kann die Schweissproduction bedeutend gesteigert werden. Favre fand nach Anwendung von Dampfbädern statt der durchschnittlichen Menge von etwa 1000 g oder ca. 42 g pro Stunde in $\frac{1}{2}$ h eine Menge von 2560 g. Im Allgemeinen beträgt die gesammte Wassermenge, die beim Gesunden durch Perspiration und Schweissbildung abgegeben wird nach Röhrig etwa $\frac{1}{67}$ des Körpergewichtes und etwa $\frac{5}{8}$ unserer Ausgaben.

Von dem Einfluss der Tageszeit auf die Schweissproduction ist schon S. 367 gesprochen worden. Wichtig ist ferner, dass einzelne Hautparthien stärker als andere schwitzen. Am stärksten ist die Secretion an der Gesichtshaut sowie an den Hand- und Fussflächen; Wange, Hand und Unterarm sollen sich in dieser Hinsicht wie 100:90:45 verhalten. Nach Cramer finden sich im Hemde 50 pCt. des Gesamtschweisses, in der Unterhose 47,2 pCt. des im Hemde vorhandenen. An symmetrischen Stellen ist die Perspiration nach Weber und Peiper rechts grösser als links, nur an der Hohlhand und der Fusssohle ist dies nicht deutlich. Was den somatischen Zustand anlangt, so bewirkt Hunger, vielleicht wegen stärkerer Füllung des intestinalen Gefässapparates eine Verminderung; Mahlzeiten, die Aufnahme von Wasser, namentlich von lauen Flüssigkeiten sowie verdünnter Alkohol (Ferber, Weyrich, Peiper) eine Steigerung der Transpiration. Auf die Bedeutung des Schlafes sind wir schon ausführlich eingegangen. Ausserdem ist auf individuelle Unterschiede Bedacht zu nehmen, die sich nach Barratt um 25 pCt. des Mittelwerthes bewegen können. Bei vollsaftigen Personen ist die Ausdünstung im Allgemeinen stärker als

bei schlecht genährten; bei Männern grösser als bei Frauen, bei Kindern doppelt so gross wie bei Erwachsenen. Von grossem Einflusse auf die Perspiration ist die Muskelarbeit, Laufen und Steigen bewirken wie Hoffmann, Oertel, Wolpert sowie namentlich Schumburg und Zuntz gezeigt haben, eine mächtige Erhöhung derselben. So konnte der Letztere zeigen, dass bei Bergbesteigungen in der Augusthitze in 5 Stunden bisweilen mehr als 3000 g Wasser ausgeschieden wurden. Endlich sind psychische Affecte zu nennen.

Alle diese Momente sind bei Beurtheilung der Schweissproduction Phthisischer von Wichtigkeit. Insbesondere werden wir unser Augenmerk auf den Einfluss des Ernährungszustandes zu richten haben. Denn, wenn der Tuberculöse auch im Allgemeinen eine erhöhte Perspiration besitzt, so werden die bei mageren, abgezehrten Kranken gefundenen Mengen keine absolut vermehrten sein müssen, und trotzdem wird man eine Zunahme der Perspiration annehmen dürfen. Weiters kann die insensible Ausscheidung unverändert sein, aber es wird mit einzelnen Schweissausbrüchen eine grössere Wassermenge in kurzen Zeiträumen durch die Haut abgegeben, wie dies ja namentlich bei blassen, jugendlichen Individuen beobachtet wird.

Orientirende Anhaltspunkte über den Gang der **Perspiration bei Tuberculose** werden wir nach dem Gesagten zunächst durch vergleichende Bestimmungen der gesammten Einnahmen und Ausgaben des Phthisikers gewinnen und dabei auch einen Aufschluss über die noch unklaren Beziehungen der Schweissproduction zur Diurese und den Diarrhoen erlangen.

Zieht man von dem ursprünglichen Körpergewichte + der in 24 Stunden eingenommenen Nahrung¹⁾ — den durch Nieren, Darm und als Sputum²⁾ zu Tage geförderten Entleerungen das nach dieser Zeit bestimmte Körpergewicht ab, so giebt der Rest ein Maass für die gesammte Perspiration, für die durch Haut und Lunge ausgeschiedene Wassermenge; da nun letztere nach den meisten Angaben etwa die Hälfte der cutanen Transpiration ausmacht — genauer verhalten sich Mengen wie 17 pCt. : 30 pCt. — so hat man, um die Hautperspiration allein zu finden, noch den entsprechenden Werth in Abzug zu bringen. Gegen eine solche Bestimmung könnte nun trotz der S. 369 gegebenen Ausführungen für Fälle hochgradiger Erkrankung der Lunge die Annahme einer Beschränkung der respiratorischen Wasserverdampfung eingewendet werden, wodurch die genannte Relation Veränderungen erfahren würde. Hiervon vorläufig abgesehen, wird für jene Stadien der Tuberculose, bei welchen es sich um die Erkrankung kleiner Lungenabschnitte handelt oder dieselbe durch lange Zeit auf die Lungenspitzen beschränkt

1) Der Wassergehalt von Nahrungsmitteln und Flüssigkeit zusammen beträgt ca. 80 pCt.

2) Der Auswurf kann ja gerade bei Tuberculose bedeutende Mengen erreichen und wird daher auf eine genaue Messung beziehungsweise Wägung desselben Rücksicht zu nehmen sein.

bleibt, Formen, bei denen ja gerade die Nachtschweisse vorkommen, gegen die Messung der Perspirationsgrössen durch Wägung nichts einzuwenden sein. Auf diese Weise wird sich auch ein Einblick in die Beziehungen der Perspiration zur Diurese gewinnen und sich insbesondere feststellen lassen ob thatsächlich ein Antagonismus zwischen Schweiss- und Harnabsonderung besteht, worauf für pathologische Zustände zuerst Leube besonders hingewiesen hat. Der Gesunde giebt etwa die Hälfte seiner Einnahme durch den Urin aus.

Nicht unzweckmässig erscheint es diesbezüglich, wie Bürger und wie Strubell vorgeschlagen haben, nicht nur die absolute Perspiration in Grammen anzugeben, sondern dieselbe auch procentual mit Bezug auf das Körpergewicht, sowie die Ein- und Ausgaben auszurechnen. Die Perspiration tritt dann als Deficit gegenüber den beiden letztgenannten Grössen noch klarer hervor. Nach Peiper würde mässig gesteigerte Diurese die Perspiration nicht herabsetzen. Jolyet und Viault sind der Meinung, dass die Schweissproduction vicariirend für die Harnabsonderung eintreten könne. Endlich wird sich zeigen, ob die Diarrhoen der Phthisiker einen, die Perspiration zeitlich vermindernenden Factor darstellen, wie dies von Tenneson behauptet wurde, und wie sich die Exspectoration zu derselben verhält.

Soll die Perspiration auf dem angegebenen indirecten Wege genauer ermittelt werden, so muss die von der Gesamtausscheidung zu subtrahirende Menge des von der Lunge ausgeschiedenen Wasserdampfes für den speciellen Fall bestimmt werden, denn, wenn sich das Verhältniss dieser beiden Componenten, nach obiger Angabe im Allgemeinen auch wie 2 : 1 stellt und ca. 450 g Wasser durch die Respiration abgegeben werden, so können doch durch verschiedene Umstände derartige Schwankungen in der respiratorischen Wasserabgabe vorkommen, dass dieselbe, wie N. Zuntz angiebt, statt $\frac{1}{5}$ bei höheren Temperaturen nur $\frac{1}{16}$ des gesammten Wasserverlustes ausmacht. Da die Dampfabgabe aus der Lunge wesentlich eine Function der Lungenventilation darstellt, so müsste für den speciellen Fall eine Bestimmung der Athemgrösse mittelst der Gasuhr ausgeführt und daraus die Dampfmenge unter Berücksichtigung der jeweiligen Aussenbedingungen erst berechnet werden. Ueberdies wäre nach N. Zuntz noch jener Gewichtsverlust zu berücksichtigen, der sich dadurch ergibt, dass die ausgeathmete Kohlensäure schwerer ist als der aufgenommene Sauerstoff; dies ist jedoch nur bei gleichzeitiger Analyse des Gaswechsels möglich. Die hieraus sich ergebenden Werthe sind keine so geringen als man vielleicht glauben würde und dürften demnach bei einer exacten Berechnung an Krankenbetten nicht vernachlässigt werden. Als Beispiel hierzu führe ich an, dass bei den Perspirationsbestimmungen, welche H. v. Schrötter und N. Zuntz im Vorjahre ausgeführt haben¹⁾, die Vertheilung von Wasserdampf und Kohlensäure eine solche war, dass bei v. Schrötter

1) Pflüger's Archiv. 92. Bd. 1902.

auf 295 g der Lungenperspiration 43 g, bei N. Zuntz auf 263 g derselben 54 g entfielen und die Wasserverdampfung daher richtig um 252 g beziehungsweise 209 g betrug.

Mit Hilfe dieser hier etwas ausführlicher besprochenen Methode, die Perspiration durch vergleichende Wägungen und Controlle des Gaswechsels festzustellen, wird man aber zweifellos werthvollere Anhaltspunkte über die Verhältnisse beim Phthisiker gewinnen, als sie durch directe Bestimmung der Perspirationsgrösse unbeschriebener Körperstellen und Uebertragung der gefundenen Werthe auf die gesammte Hautoberfläche ermittelt werden können. Denn es haften allen diesen durch eigene instrumentelle Vorrichtungen bestimmten Daten, sofern daraus zahlengemässe Angaben über die Gesammtperspiration gemacht wurden¹, der nicht unerhebliche Fehler an, dass die Perspiration verschiedener Hautstellen, wie wir gehört haben, schon infolge der ungleichen Vertheilung der Schweissdrüsen eine sehr verschiedene ist. Hoppe-Seyler sowie Hammarsten haben daher Recht, wenn sie sich gegen eine Verallgemeinerung der bloss local bestimmten Werthe ausgesprochen haben. Die solcherart gewonnenen Daten werden immer nur als relative Werthe zu benutzen sein, aber gute Anhaltspunkte über die täglichen, oder durch bestimmte pathologische Einflüsse bewirkten Schwankungen an unbeschriebener Stelle liefern. Zur directen Bestimmung der absoluten Perspirationsgrösse hatte man sich, um Fehler zu vermeiden, jener complirten Apparate zu bedienen, in welchen der ganze Körper untergebracht werden kann, wie dies Pettenkofer, Vort. Scherling gethan haben.

Was die bisher vorliegenden Arbeiten über Perspiration bei Tuberculose anlangt, so haben wir, wie schon einleitend bemerkt, nur über die Untersuchungen von Perper und v. Lumbek zu berichten.

Perper² bestimmte die Perspiration eines eng umschriebenen Hautbezirkes (25 cm²), so dass nach den Bemerkungen, die wir eben gemacht haben, Schlüsse auf die Quantität der Gesammtperspiration nicht ohne weiters gemacht werden können. Immerhin gestatten aber seine Zahlen einen Vergleich mit jenen Werthen, welche unter denselben Versuchsbedingungen beim Gesunden gefunden wurden. Die Versuche sind folgende:

1. J. E., 24 Jahre alt, hochgradige Phthisis pulmonum; ausgesprochener Marasmus, hektische Schweisse, starke Dyspnoe. Athemfrequenz 44. Athmung mehr oberflächlich. Körpertemperatur 38,6° C, Zimmertemperatur 20,0° C, Perspiration 0,3388.

2. K., 19 Jahre alt, vorgeschrittene Phthisis pulmonum; Marasmus, in der Nacht hektische Schweisse. Massige Dyspnoe. Athemfrequenz 30. Körpertemperatur 38,3° C, Zimmertemperatur 20,4° C, Perspiration 0,2273.

1) Als Grösse der Hautoberfläche wird ca. 1,5 m² angenommen.

2) Untersuchungen über die Perspiratio insensibilis unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wiesbaden 1889.

3. E. M., 21 Jahre alt, weit vorgeschrittene Phthisis pulmonum. Marasmus. Athemfrequenz 38. Athmung oberflächlich, häufige Schweisse. Körpertemperatur $37,5^{\circ}\text{C}$., Zimmertemperatur $16,4^{\circ}\text{C}$., Perspiration = 0,3428.

4. P. Ph., 33 Jahre alt, rechtsseitige Spitzeninfiltration; Athemfrequenz 22: häufige Schweisse, Körpertemperatur normal, Zimmertemperatur $14,4^{\circ}\text{C}$., Perspiration = 0,1877.

5. M. W., 24 Jahre alt, beiderseitige Spitzeninfiltration; Athemfrequenz 26. Geringe Neigung zu Schweissen, Körpertemperatur normal, Zimmertemperatur $18,0^{\circ}\text{C}$. Perspiration = 0,1933.

In den 3 ersten Fällen ausgebreiteter phthisischer Lungenkrankungen war die Perspiration somit hochgradig vermehrt, während dieselbe in den beiden leichten Fällen annähernd normal war. Bezüglich der von Peiper gegebenen Erklärung, haben wir schon bei Besprechung der die Hyperhidrosis bei Phthise veranlassenden Momente bemerkt, dass dieser Autor die gefundene Zunahme der Perspiration durch Beschränkung der wässerigen Ausscheidung seitens der Respirationsorgane zu erklären sucht:

Die bedeutende Zerstörung des Lungengewebes in den Fällen 1, 2 und 3 verhinderte nämlich im Gegensatze zu dem Verhalten bei Pneumonie mit der dabei erhöhten Athemfrequenz, eine genügende Dampfabgabe im Wege der Expiration. Bei den Patienten 4 und 5, bei welchen die Lunge nur in geringem Grade afficirt war, lag kein Grund für eine Steigerung der Perspirationswerthe vor. Die mässige Temperaturerhöhung, welche bei den Beobachtungen 1, 2 und 3 bestand, konnte für die Zunahme der Zahlen nicht verantwortlich gemacht werden, da Peiper selbst fand, dass solche Steigerungen der Eigenwärme keine wesentliche Vermehrung der cutanen Perspiration bewirken. In welchem Ernährungszustande sich die Patienten der Versuche 4 und 5 befanden, beziehungsweise, ob dieselben abgemagert waren, ist nicht angegeben.

Bezüglich der Schweissbildung bei Tuberculose hat v. Limbeck¹⁾ das Verdienst, diesem Gegenstande im Jahre 1894 näher getreten zu sein. Es ist, wie schon eingangs bemerkt, die einzige Arbeit, die sich mit dem Verhalten derselben in quantitativer Richtung beschäftigt. Die von v. Limbeck angewandte Methode bestand darin, dass er kleine Polster aus mehreren Lagen von Filtrirpapier, an ihrer der Haut nicht aufliegenden Fläche mit Billrothbattist armirt, herstellte, welche an eine bestimmte Stelle der Brusthaut durch eine gewisse Zeit angelegt und daselbst mit einer einfachen Bidentour befestigt wurden; die von dem Pölsterchen bedeckte Fläche betrug 16 cm^2 . Die durch Aufsaugung des Schweisses erfolgte Gewichtszunahme der während 24 Stunden applicirten Pölsterchen gab das Maass für die producirten Schweissmengen.

Es wurde das Verhalten an einer gesunden Person und an drei Phthisikern untersucht, von welchen zwei fieberten, während der dritte keine Temperaturerhöhung zeigte. In Uebereinstimmung mit den Be-

1) Prager med. Wochenschr. 1894.

funden Czerny's (an Kindern) und seiner gesunden Versuchsperson fand nun v. Limbeck, dass auch bei Tuberculösen das Maximum der Schweissproduction in die ersten Schlafstunden fällt. Im Beginne des Schlafes stieg die Menge um mehr als das Doppelte an, wobei der Anstieg manchmal nicht sofort in den Beginn des Schlafes, sondern erst in das unmittelbar folgende Stadium fiel; stets waren aber gegen den Morgen die niedersten Werthe zu verzeichnen. Der nicht fiebernde Phthisiker bot für die Zeiteinheit ausserordentlich hohe Schweisswerthe 0,64 g, während die Fiebernden äusserst niedrige Zahlen ergaben. Nicht die vorgerückten Nachtstunden, sondern der Schlaf ist für den Eintritt der Schweisse maassgebend, eine Beziehung, die der Autor auch noch dadurch in sinnreicher Weise feststellen konnte, dass der eine Patient, wenn er künstlich wach erhalten wurde, keine Steigerung der Secretion bot und diese erst im Momente des Schlafes, um 2 Uhr Morgens prompt erfolgte.

Worauf die Abhängigkeit der Schweissproduction vom Schlafe beruht, lässt sich noch nicht mit Sicherheit angeben. Czerny hat dieselbe teleologisch zu erklären versucht, indem er nach seinen experimentellen Erfahrungen, die einen Parallelismus der Schweisscurven der Stirnhaut mit der gleichzeitig bestimmten Schlafiefe ergaben, die Ansicht aussprach, dass die auf dem Wege einer gesteigerten Secretion vermehrte Wärmeabgabe nach Art einer Selbststeuerung das Ansteigen der Schlafiefe verhindern sollte.

Von Interesse erscheint endlich eine von Unna citirte Angabe Virchow's, nach welcher die von einem Tuberculösen stammenden, axillaren Schweissdrüsen Hypertrophie und deutliche Verfettung der Epithelien boten; man wird sich hierbei der Maly'schen Theorie erinnern, derzufolge bei der Diffusion chemische Zersetzungen statthaben, welche bei der erhöhten Leistung der Drüsen beim Phthisiker eine Steigerung erfahren können.

In unserer Betrachtung haben wir bisher die Frage nach der Kohlensäureproduction der Haut und ihr Verhältniss zu der auf diesem Wege abgegebenen Wassermenge unisonmehr unberücksichtigt gelassen, als sich einige Autoren, ich meine vor Allen Hoppe-Seyler, gegen die Annahme einer Kohlensäureausscheidung durch die Haut ausgesprochen haben, eine Ansicht, die auch Bunge theilt. Nach neueren Untersuchungen ist es aber nicht zu bezweifeln, dass von der Haut tatsächlich Kohlensäure ausgeschieden wird, und dieselbe nicht bloss von Zersetzungsvorgängen herrührt. Bei späteren Untersuchungen an Kranken wird demnach auch diesem Umstande Rechnung zu tragen sein. Ich gebe daher in Kurze eine Zusammenstellung der bezüglichen Ergebnisse, welche als Anhaltspunkte dienen mögen.

Die ältesten Angaben rühren von Abernethy 1797 her, welcher die tägliche CO_2 -Menge mit 14,00 g bestimmte. Dann kamen die ausführlichen Untersuchungen von Scharling 1845; im Mittel fand dieser 32,08 g, beziehungsweise bei einem

28jährigen, 82 kg schweren Manne 32,83, einem 19jährigen, 55,75 kg schweren Mädchen 23,94 und einem 10jährigen Kinde 10,91 g. Der von Aubert durch zuverlässige Methoden bestimmte Mittelwerth aus 6 Versuchen betrug 3,9 (Minimum 2,3 Maximum 6,3) g Kohlensäure. Röhrig¹⁾ fand auf die Oberfläche des Körpers, mit $1,6 \text{ m}^2$ berechnet, einen Mittelwerth von 14,076 g; nach Schierbeck, der die Perspiration des ganzen Körpers mit Ausschluss von Kopf und Hals untersuchte, ist die Kohlensäureabgabe bei einer Temperatur von 29° — 33° ziemlich unverändert und beträgt etwa 0,35 g pro Stunde; die Beziehungen derselben zur cutanen Wasserausscheidung bei verschiedenen Temperaturen sind in seiner Arbeit graphisch zur Darstellung gebracht. Die letzte eingehende Arbeit rührt von W. Barratt²⁾ aus dem Jahre 1897 her. Die Bestimmungen wurden an der oberen Extremität, durch Einbringung derselben in einen abgeschlossenen, entsprechend ventilirten Kasten gemacht; aus seinen Messungen geht, bei einer Temperatur von 35° C. , eine CO_2 -Production von 0,019 g pro Stunde hervor, was $\frac{1}{200}$ der unter den gleichen Bedingungen abgegebenen Wassermenge entspricht.

Nach den angeführten Untersuchungen schwanken die Resultate für 24 Stunden zwischen den Werthen 2,23 (Reinhard) bis 32,83 (Scharling), also innerhalb weiter Grenzen. Jedenfalls geht aus den Bestimmungen von Barratt hervor, dass die CO_2 -Ausscheidung keine so bedeutende ist, als von einigen Autoren angenommen wurde und daher von den vorliegenden Bestimmungen die niedrigen Werthe mehr Vertrauen verdienen. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass die Kohlensäureproduction differenter Hautpartien nach den Befunden von Jrine, Aubert u. A. eine verschiedene ist, so dass eine Verallgemeinerung der von einem Körpertheile bestimmten Werthe auch für die CO_2 -Production nicht zulässig erscheint. Aeusserer Factoren, auf deren Bedeutung für die Wasserabgabe wir noch genauer zurückkommen müssen, beeinflussen die CO_2 -Production ebenfalls wesentlich.

Aubert fand, dass während bei $29,6^{\circ} \text{ C.}$ 2,9 g, bei 33° C. 6,3 g producirt wurden; nach Röhrig bestehen Differenzen, welche von der Tageszeit abhängig sind. Steigt nach Schierbeck die Temperatur über 33° , so nimmt die bis dahin nur wenig schwankende CO_2 -Abgabe plötzlich stark zu, so dass sie bei $34,5^{\circ}$ schon die doppelte Grösse erreicht und bei $38,5^{\circ}$ nicht weniger als 1,2 g pro Stunde beträgt. Gerade bei 33° tritt nun aber wie Tiegerstedt hervorhebt, auch erhöhte Schweissbildung ein, so dass die gesteigerte CO_2 -Production durch die vermehrte Leistung der Schweissdrüsen gefördert wird. Auch nach Barratt ist die Kohlensäureproduction bei 35° grösser als bei 25° . Fubini und Ronchi, sowie Schiller-Teitz, fanden, dass das Licht, ebenso wie andere Hautreize eine wesentliche Steigerung der CO_2 -Ausscheidung verursacht; Hunger und Ruhe vermindern, Nahrungsaufnahme sowie insbesondere active und passive körperliche Arbeit (Frottirungen, Electricität) vergrössern dieselbe. Die Anlegung der Esmarchschen Binde, welche die Perspiration nach Röhrig auf $\frac{1}{3}$ des Werthes herabdrücken sollte, bewirkt nach der neuesten Untersuchung von Barratt ebenfalls eine Steigerung.

1) Physiologie der Haut. Berlin 1876. A. Hirsch.

2) Journal of Physiologie. XXI. Bd. 1897. n

Mit Bezug auf die Verhältnisse bei Lungentuberculose erscheint es von Interesse, dass nach Rohrig durch Dyspnoe infolge Katarrhes der Bronchien die Menge der von der Haut ausgeschiedenen Kohlensäure verdoppelt werden soll. Es möge noch erwähnt werden, dass die CO_2 -Production der Haut etwa $\frac{1}{200}$ der seitens der Lunge eliminirten Kohlensäure (800—1200 g) ausmacht. Auf die Frage, ob von der Haut Sauerstoff aufgenommen wird und in welchem Maasse dies geschieht, kann hier nicht eingegangen werden; es sei nur bemerkt, dass dieselbe nach Regnault und Riset gleich oder kleiner als die Kohlensäureabgabe 100 O auf 128—610 CO_2 sein soll; nach einer anderen Angabe würde sie $\frac{1}{127}$ der durch die Lunge bewirkten Sauerstoffaufnahme ausmachen. Nach Brémont wäre die Haut für gas- und dunstförmige Körper durchgängig.

Was die **qualitativen** Verhältnisse des Perspirationsproductes anlangt, so ergibt sich das Folgende.

Der rein gewonnene, von beigemengten Epithelien und anderen Verunreinigungen durch Filtration befreite Schweiss des Gesunden stellt eine wasserhelle, klare Flüssigkeit mit einem spec. Gewichte von 1003—1006 dar. Ueber die Reaction desselben gehen die Meinungen vielfach auseinander; die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, dass der frische unzersetzte Schweiss alkalisch reagire. Andere finden aber, auch unter Ausschluss taubstofferregender Momente, sowie nach den Bedingungen, unter welchen das Secret gewonnen wurde, saure Reaction. Tourton tritt dafür ein, dass der natürliche Schweiss stets sauer reagire. Der Geschmack ist salzig, überdies hat der Schweiss einen eigenartigen Geruch, der hinsichtlich der Oertlichkeit, von welcher das Secret stammt, ein verschiedener sein kann; derselbe wird bei Erwärmung auf ca. 110° beseitigt. An der Luft stehen gelassen, zersetzt sich der Schweiss leicht, weshalb Hoppe-Seyler gerathen hat, denselben, wenn die Bearbeitung nicht gleich erfolgen kann, Alkohol in etwa der dreifachen Menge zuzusetzen. Der Schweiss enthält in Berücksichtigung sammtlicher bisher ausgeführten Analysen ca. 98,5 pCt. Wasser und gegen 1,5 pCt. feste Bestandtheile. Als ein Beispiel aus den Bestimmungen führe ich die Mittelwerthe von Funke: Wasser 988,20, feste Substanzen 11,80, sowie jene von Schottin: 977,40 und 22,60 auf 1000 Theile an. Was zunächst die anorganischen Bestandtheile betrifft, die nach demselben Autor etwa ein Drittel der Menge der organischen betragen, so steht das Chlornatrium an Mittel mit 0,2 pCt. im Vordergrund; der von Craumer dafür angegebene Mittelwerth beträgt 0,358 pCt¹⁾. Auch finden sich Chlorkalium mit 0,02 pCt., weiters Schwefel- und phosphorsaure Alkalien, phosphorsaures Natrium — Ammon-

1 Ein gutes Bild der Vertheilung der Schweissdrüsen kann man sich nach Aubert verschaffen, wenn man ein vorher in AgNO_3 getränktes Papier auf die Haut auflegt und dann dem Lichte aussetzt; ein solches „Photogramm“ ist seiner Arbeit beigegeben.

nium — Erden, jedoch zumeist nur in Spuren. Ausser Ammoniak soll, nach älteren Angaben, die jedoch keine Bestätigung gefunden haben, auch Chlorammonium und essigsaures Ammoniak vorkommen.

Von den organischen Substanzen beanspruchen vor Allem die stickstoffhaltigen Producte, die nach Funke in einer Tagesmenge von 0,0824 g secernirt werden, und von diesen der Harnstoff Interesse. Dieser, zuerst von Favre 1852 nachgewiesen, dann von Funke, Picard u. A. näher studirt, kommt durchschnittlich in Mengen von 0,1 pCt. vor. Unter pathologischen Umständen, so insbesondere bei den urämischen Formen der Cholera kann dieser in grösseren Mengen auscrystallisirt erscheinen. Auch Kreatinin findet sich verzeichnet. Harnsäure wurde selbst nach den neusten Analysen nicht gefunden. Eiweiss kommt nur in Spuren vor. Weitere Bestandtheile sind Fette (Palmitin-, Stearin- und Oelsäure) sowie fettsaure Alkalien (Seifen der Ameisen-, Essig-, Propion-, Caprol- und Caprilsäure) weiters geringe Mengen von Aetherschwefelsäure, wobei es sich um Paarungen der Säure mit Phenol und Skatol handelt.

Diese letzteren Producte kommen nach Kast im selben Verhältnisse wie die aromatischen Oxysäuren im Harne vor. Schliesslich ist noch Cholesterin zu nennen. Nach Harnack sollte sich auch ein zuckerbildendes sowie ein eiweisslösendes Enzym finden. Die im Schweisse enthaltenen Fette dürften vielleicht nicht so sehr von den Schweiss- als von den Talg-Drüsen herrühren und dem Secretionsproducte der ersteren beigemengt sein. Tritt, wie dies sehr leicht geschieht und bei unrein gehaltenen Phthisikern um so eher der Fall ist, bacterielle Zersetzung ein, so nimmt die Menge der flüchtigen Fettsäuren zu, und es können dann auch Leucin und Thyrosin auftreten. Die Zusammensetzung des Schweisses ist endlich von dem Mittel (electrische Bäder, heisser Dampf, körperliche Arbeit) abhängig, durch welches die Transpiration erzeugt wurde.

Zur näheren Kenntniss der Mengen, in welchen die genannten Bestandtheile im Schweisse vorkommen, füge ich noch drei Analysen aus verschiedenen Zeitperioden stammend bei.¹⁾ Fick fand beim Gesunden folgende Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------------------|--------------|
| Wasser | 995,573 Thl. |
| Harnstoff | 0,044 " |
| Fette | 0,013 " |
| Andere organische Stoffe . . . | 1,884 " |
| NaCl | 2,230 " |
| KaCl | 0,244 " |
| KaSO ₄ | 0,011 " |
| Natrium nnd Erdphosphate in Spuren. | |

1) Die Analysen von Funke, Schottin, Favre sind bei Vierordt, Tabellen etc. S. 208 angegeben.

Harnack ermittelte bei einem Rheumatiker.

| | | |
|--|-------|-------|
| Wasser | 99,09 | 99,16 |
| Fixe Bestandtheile | 0,91 | 0,85 |
| Organische Substanzen | 0,24 | 0,20 |
| Anorganische Substanzen | 0,67 | 0,65 |
| NaCl | 0,52 | |
| Phosphorsame Erdalkalien | 0,03 | |
| H ₂ SO ₄ | 0,05 | 0,06 |
| KalkO | 0,05 | 0,04 |
| Harnstoff | 0,12 | |
| Eiweissstoffe | 0,045 | |

Die letzten Untersuchungen hat W. Cameron 1901 ausgeführt.¹⁾ Der Schweiss wurde einerseits durch Anwendung von Heissluft- und electrischen Glühlichtadern, andererseits durch Dampfbäder gewonnen; unter letzterer Bedingung war das Secretionsproduct stets wasserreicher; spec. Gew. 1005—1010. Er fand:

| | | |
|----------------------------------|-------|-------------------------|
| Wasser | 97,9 | 98,3 pCt. |
| Trockenrückstand | 2,1 | " |
| Ätherlösliche Substanz | 0,150 | " |
| Harnstoff | 0,051 | " |
| Ammoniak | 0,012 | " |
| Asche | 0,866 | " davon 0,66 pCt. NaCl. |

oder, auf die Zusammensetzung des Rückstandes bezogen:

| | | |
|-----------------|----------|--------------------------|
| N | 8,1 | 12,0, im Mittel 9,8 pCt. |
| Fett | 8,4—11,8 | pCt. |
| Asche | 51,2 | 61,3 " |

Die Gesamtmenge der N-haltigen Bestandtheile betrug 0,343 pCt., wovon 34 pCt. auf Harnstoff, 7,5 pCt. auf Ammoniak entfielen.

Wenn die seitens der Haut erfolgende N-Ausscheidung, wie aus Obigem hervorgeht, auch im Allgemeinen nur einen geringen Bruchtheil der gesammten Stickstoffproduction darstellt, so erscheint es wichtig, dass die durch den Schweiss ausgeschiedene Menge unter bestimmten Umständen wesentlich zunehmen kann. So fand Vegetinsky 1890 in dem nach körperlicher Arbeit producirten Schweisse eine N-Ausscheidung von 0,76 g., was ca. 4—5 pCt. der Gesamtaussgabe entspricht, ja es zeigte sich, dass jene sogar bis auf 12 pCt. dieser steigen könne. Wenn hierbei nun auch das Moment der körperlichen Arbeit wesentlich im Spiele ist, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass eine gesteigerte Schweissabsonderung schon an sich die Menge des aus dem Körper abgeführten Harnstoffes steigern muss. Man wird daher, wie auch schon von anderer Seite betont wurde, bei exacten Stoffwechselversuchen, beziehungsweise bei Beurtheilung des durch die Nieren ausgeschiedenen Stickstoffes, den N-Gehalt des Schweisses, namentlich bei pathologischen Zuständen nicht vernachlässigen dürfen. In diesem Sinne schien es mir daher gerade mit Rücksicht auf die so hochgradig gesteigerte Schweissbildung bei Tuberculose gerechtfertigt, auf diesen Umstand bei der Schätzung

1) Zeitschrift f. Biologie. XLII. Bd. S. 271. 1901.

des vom Phthisiker mit dem Harn ausgeschiedenen Stickstoffes hinzuweisen; im Allgemeinen wird ja eine Verminderung der Harnstoffproduction bei Tuberculose angenommen. Bezüglich des Vorkommens von Eiweiss im Schweisse erscheint eine ältere Angabe nicht uninteressant, die ich bei Valentin gelesen habe. Nach F. Simon fand sich nämlich im kritischen Schweisse eines fiebernden Rheumatikers Albumen, während dieses in den colliquativen Schweissen eines Kranken fehlte, der an tuberculöser Schwindsucht litt.

Was die Untersuchungen über die moleculare Concentration des Schweisses anlangt, so liegen, entsprechend dem Umstande, dass die hierbei in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden erst der jüngsten Zeit angehören, nur wenige Angaben vor. Bei der Tuberculose sind noch keine bezüglichen Untersuchungen angestellt worden, obwohl sich bei dieser Erkrankung ein nicht uninteressantes Gebiet gerade für die kryoscopische Untersuchung des Schweisses eröffnet. Man wird hierbei Bestimmungen unter verschiedenen Bedingungen, bei künstlich eingeleiteter Transpiration, sowie bei den spontanen Schweissausbrüchen anzustellen haben und die gefundenen Ergebnisse mit jenen Werthen vergleichen, welche die Gefrierpunktsbestimmung des Blutes bei den betreffenden Individuen sowohl während fieberfreier Intervalle als auch bei Temperatursteigerungen liefert.

Die ersten Untersuchungen über die moleculare Concentration des Schweisses wurden von Strauss in vier Fällen von Gelenkrheumatismus angestellt und dabei Werthe von Δs . — 0,51°, — 0,52°, — 0,37 und — 0,64° gefunden. Auch der Schweiss bei chronischer Nephritis wurde von demselben Autor geprüft, wobei sich in tabellarischer Darstellung, die beistehenden Werthe ergeben:

| | Δs | K s | f s |
|---|------------|-----------|------|
| 1 | — 0,41° | — | — |
| 2 | — 0,54° | 0,43 pCt. | 1,26 |
| 3 | — 0,23° | 0,16 " | 1,44 |
| 4 | — 0,56° | 0,51 " | 1,01 |
| 5 | — 0,53° | 0,42 " | 1,26 |

Eingehende kryoscopische Untersuchungen über den Schweiss gesunder Menschen nach Anwendung von Heissluftbädern hat dann Ardin-Delteil im Sommer 1901 angestellt und im Mittel eine Gefrierpunktsdepression von — 0,237° gefunden. Die Schwankungen liegen zwischen 0,08 und 0,46° und sind von der Menge des Chlornatriums abhängig. Die Werthe bewegen sich in Uebereinstimmung mit jenen von Strauss — 0,13 bis 0,56 — unter den Depressionszahlen des Serums, so dass durch gesteigerte Transpiration eine Erhöhung des osmotischen Druckes im Körper bewirkt wird. Nur ausnahmsweise fand Strauss Werthe von 0,57 bis 0,64.

In jüngster Zeit haben Brieger und Diesselhorst der Kryoscopie des Schweisses besonderes Augenmerk zugewendet; die Transpiration wurde durch elektrische Glühlichtbäder bewirkt. Als Mittel von 50 Bestimmungen an gesunden und an Rheumatismus leidenden Personen fanden sie $\Delta = -0,608^\circ$ und 0,707 pCt. NaCl. (Maximum $\Delta = -1,002$ und NaCl = 1,35 pCt., Minimum $\Delta = -0,322$ und NaCl

0,29 pCt.), wobei sich die individuellen Verschiedenheiten als durch den wechselnden Gehalt an Kochsalz bedingt erwiesen. Die zuletzt gewonnenen Schweissmengen waren stets reicher an NaCl als die ersten Portionen.

Im Gegensatz zu Ardin-Delteil fanden die Autoren höhere Werthe und eine durchschnittliche Gefrierpunktserniedrigung, die jener des Blutes nahezu gleicht.

Das Bestehen einer Hypotonie oder relativen Hyposmose wird demnach nur bedingungsweise anzunehmen sein und es müssen erst weitere Versuche lehren, wie sich die Verhältnisse bei der Tuberculose gestalten. Vermuthlich wäre es möglich, dass hier die osmotische Spannung des Blutes durch die profusen Schweisse beeinflusst beziehungsweise herabgesetzt werden könnte. Bezüglich dieser Beziehungen sei bemerkt, dass die moleculare Concentration des Blutes bei Lungenphthise nach v. Koranyi geringer als 0,56° sein soll. Was den Wassergehalt des Blutes bei Tuberculose anlangt, so haben Andral und Gavarret denselben mit 77,50 bis 84,56, im Mittel mit 80,97 pCt. bestimmt; es sei noch erwähnt, dass durch gesteigerte Transpiration, wie Krebs und Mayer gezeigt haben, eine nur unerhebliche Eindickung des Blutes folgt. Der Harn hat bei florider Erkrankung die Eigenschaften des Nahrungsharnes. Favre hat darauf aufmerksam gemacht, dass der Schweiss eine nicht unbeträchtliche Menge von Alkalien nach aussen scheidet; während die Niere 1,0 g secernirt, scheidet die Haut 1,2 g aus.

Untersuchungen über die Viscosität des Schweisses liegen nicht vor, obwohl es gerade mit Rücksicht auf die Tuberculose von Interesse wäre, nicht nur die bisher noch unbekannte Ursache der Klebrigkeit der liquativen Schweisse bei Phthisikern, sondern auch deren Grad kennen zu lernen.

Auch über die electrische Leitungsfähigkeit des Schweisses ist bisher nichts bekannt.

Wichtigkeit beansprucht die Frage, ob dem Schweisse, insbesondere bei der Schwindsucht, toxische Eigenschaften zukommen. Von dem einen Theile der Autoren wurde behauptet, dass der Schweiss giftig sei, von Anderen das Bestehen eines „Hidrotoxins“ bestritten.

Erst die kürzlich erschienenen Untersuchungsreihen von Mairat und Ardin-Delteil brachten Klarheit in diesen Gegenstand, indem sie zeigen, wodurch der Schweiss schädliche Bedeutung gewinnen kann. Roling hat angegeben, dass dem Schweisse des gesunden Menschen toxische Eigenschaften zukommen und dass das durch körperliche Arbeit producirt Secret diese Eigenschaft in höherem Grade besitzen soll, als der Schweiss, der unter der Wirkung von Dampfbädern erzeugt wird.

Nach der intravenösen Injection von 10—15 cem pro Kilogramm Körpergewicht sollen Hunde in 15—84 Stunden zu Grunde gehen, wobei Erbrechen und Congestionserscheinungen an den Intestinalorganen beobachtet werden. Es ist zu betonen, dass der Autor das zur Verwendung kommende Secret sterilisirte, so dass die Betheiligung von Bakterien nicht in Frage kommen kann. Charrin und Mavrojanus beobachteten Hämoglobinurie und Hämaturie bei ihren Versuchsthieren. Auch Tiger-

stedt schliesst sich der Ansicht an, dass mit dem Schweisse toxische Substanzen aus dem Körper ausgeschieden werden.

D. B. Queirolo machte die Mittheilung, dass von gesunden Personen stammender Schweiss in Dosen von 50—100 cem nicht tödtlich für Kaninchen sei, aber dass das von Typhuskranken gelieferte Secret die Thiere tödte. Nach Brieger und Davidsohn blieben die Versuchsthiere am Leben, wenn der Schweiss vorher filtrirt worden war.

Mairet und Ardin-Delteil haben nun gezeigt, dass der rein gesammelte Schweiss auch bei intravenöser Injection nicht giftig ist, wohl aber in grossen Dosen injicirt, schädlich sein und tödtlichen Ausgang bewirken kann. Nach der Injection von Mengen über 360 cem gingen die zu den Versuchen verwendeten Hasen zu Grunde. Es ist aber nicht die Toxicität, sondern die durch die Einbringung einer so grossen Menge hypotonischer Flüssigkeit bewirkte Veränderung der Blutmischung, welche die Thiere tödtete; sie gehen „par osmosocivité“ zu Grunde. Andererseits aber haben diese Autoren nach Untersuchungen an Epileptikern angegeben, dass der während oder gleich nach den Attaquen producirt Schweiss toxisch wirken soll.

Mit dem von Phthisikern gelieferten Secrete sind im Jahre 1898 von Salter Injectionsversuche vorgenommen worden, aus denen der bemerkenswerthe Befund hervorzugehen scheint, dass mit dem Schweisse bei Tuberculose analog der Excretion specifischer Stoffe bei anderen Infectionskrankheiten Tuberculin ausgeschieden wire. Salter gewann den Nachtschweiss von verschiedenen Körperstellen und verabfolgte davon 3—7 cem an Meerschweinchen, die vorher mit Tuberkelbacillen inficirt worden waren. Bei diesen sah er nun Tuberculinreaction auftreten, während nach der Injection von Schweiss gesunder Personen bei solchen Thieren keine Erscheinungen zu beobachten waren. Dieser Autor sieht den Schweiss als ein wichtiges Excretionsproduct an, dessen Ausscheidung nicht unterdrückt, sondern durch Anwendung absorbirender Stoffe und häufigen Wechsel derselben eher gesteigert werden sollte. Zur Entscheidung der aus Salter's Untersuchungen sich ergebenden Fragen wäre auch wieder auf die vergleichende Untersuchung des in verschiedenen Zeitperioden gelieferten Schweisses Gewicht zu legen und mit Rücksicht auf die bereits früher berührten Erwägungen darauf zu achten, wie sich die Secrete bei reiner Tuberculose (sowohl im Initialstadium dieser, als auch im Verlaufe acuter Fälle) und bei Fällen von chronischer Infection verhalten. Dieser Art würde sich dann ein abschliessendes Urtheil über die so oft behauptete Schädlichkeit des „Perspirabile retentum“ für den Organismus gewinnen lassen.

Dass der Schweiss des Phthisikers keine contagiösen Eigenschaften besitzt, hat Mattei in Rom 1889 durch specielle Versuche nachgewiesen. Wohl trat bei Thieren, denen das Secret unreiner Individuen eingepflegt wurde, Tuberculose auf, aber hier handelte es sich um Verunreinigung mit über die Haut verstreuten Sputumbestandtheilen; wurde der Körper der Versuchspersonen vorher sorgfältig gereinigt, so ergab

die Einimpfung des darnach producirten Schweisses negative Resultate. Die Annahme des Bestehens schädlicher Principien in der Ausdünstungsluft gesunder Menschen ist von Hermans widerlegt worden. Wenn die Luft auch nach Pettenkofer „bei einem Kohlensäuregehalt von 1 pCt. bereits zu riechen beginnt“, so rührt dies von Zersetzungs Vorgängen am unreinlich gehaltenen Körper und an der Kleidung her.

Nothwendig erscheint es mir mit Rücksicht auf therapeutische Maassnahmen wenigstens in Kürze die Bedeutung der meteorologischen Factoren anzugeben, welche auf die Schweissbildung von Einfluss sind, indem schon unter zweckmässiger Vermeidung der dieselbe steigernden Umstände ein günstiger Einfluss auch auf die pathologische Hypersecretion bei Phthise herbeigeführt werden kann. Infolge der Aenderung, welche die Perspiration und Schweisssecretion durch diese Momente erfahren, wird die Wärmeproduction auf die den jeweiligen Aussenbedingungen entsprechende Grösse abgestimmt.

Wir werden uns in den folgenden Ausführungen insbesondere an die Darlegungen von Rubner und jene von Zuntz zu halten haben.

Unter gewöhnlichen Umständen kommt der Schweiss nur in Dampfform zum Vorschein; in einer mit Wasserdampf gesättigten warmen Luft wird die Secretion tropfbarflüssig, der Schweiss erreicht dann sein Maximum. Die Beziehung, welche zwischen der Perspiration und dem Tonus der Blutgefässe in der Weise besteht, dass im Allgemeinen Hyperaemie eine Steigerung, Anaemie eine Verminderung desselben zur Folge hat, bringt es mit sich, dass Wärme fördernd, Kälte durch Contraction der Hautgefässe hemmend auf die Wasserabgabe einwirkt. Auch haben wir schon oben ausgeführt, dass in demselben Maasse, als die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung eine Behinderung erfährt, der Wärmeverlust durch Wasserabgabe gesteigert wird.

Bezüglich der Temperatur ist weiter zu bemerken, dass die Schweissbildung bei 50° ganz aufgehoben ist; ebenso versagt das Hautorgan bei grösserer Kälte seinen Dienst als Mittel zur Wärmeregulirung; Reizung der Schweissdrüsen ist dann erfolglos. Bei absoluter Trockenheit liegt das Minimum der Wasserdampfausscheidung etwa bei 15°, bei 30° tritt starke Steigerung ein; nach v. Willebrand beträgt dieselbe bei 12° 10,59 g, bei 18° 13,4 g, bei 24,4° 22,7 g und bei 28° 37,3 g pro Stunde. Es zeigte sich, dass unter 30° die Abdampfung von der Haut und nicht die Absonderung der Schweissdrüsen die wichtigste Quelle der Wasserabgabe darstellt. Wichtiger für das Verhalten der Perspiration sind die gleichzeitig bestehenden Relationen zwischen Veränderungen der Temperatur und der relativen Feuchtigkeit, beziehungsweise Trockenheit der Atmosphäre; ausserdem ist die Bewegung der Luft sowie die Intensität der Sonnenstrahlung von Bedeutung. Mit steigender Trockenheit nimmt die Wasserdampfausscheidung zu, die Schweisssecretion jedoch ab, wobei die gleichzeitig herrschende Temperatur der Luft von Bedeutung ist. Bei Temperaturen über 30—35°, bei welchen der Athem sehr frequent und oberflächlich wird, vermag der Wechsel der Feuchtigkeit die Wasserdampfabgabe nicht zu beeinflussen (Rubner).

Beim Schwitzen der Haut, steigt in trockener, ruhiger, noch mehr aber in bewegter Luft die Wasserverdunstung und damit auch die Entwärmung mächtig an. Wie derselbe Autor bemerkt, stört bei niedriger Lufttemperatur hohe Feuchtigkeit durch Steigerung der Kälteempfindung; bei Temperaturen zwischen 15—20° sind nur die Extreme des Feuchtigkeitszustandes unangenehm und störend. Bei Temperaturen

unter 20° ist trockene Luft gesundheitsförderlicher als feuchte, weil erstere die Möglichkeit der Wärmeregulirung zu fördern im Stande ist. Erwähnt sei hier eine von Rohden vertretene Anschauung, nach welcher schnelle Erhöhung des Dunstdruckes das Auftreten von Lungenhaemorrhagien dadurch begünstigen sollte, dass die Wasserverdunstung von der Haut erschwert sei; es würde auf diese Weise zu einer Vermehrung der kreisenden Blutmenge und damit zu einer Steigerung des Druckes im kleinen Kreisläufe kommen können.

Ferner erhöht die Sonnenstrahlung nach v. Helmholtz, Rubner und Cramer die Wasserdampfabgabe, wobei deren Wirkung im Allgemeinen dem Temperaturüberschusse des Actinometers parallel geht. Die Strahlungsintensität des menschlichen Körpers beträgt nach Eichhorst und Masje pro 1 ccm ca. 86,4 g Cal.; nach Klug ist hierbei der Fettreichthum der Haut von Einfluss.

Alle die genannten Momente können sich in wechselnder Weise combiniren, sodass die Verhältnisse noch complicirtere werden, und dies um so mehr, wenn man berücksichtigt, dass der Zustand der Haut nicht immer der gleiche ist, sowie dass Bekleidung die Bedingungen der Wärmezufuhr und Wärmeabgabe in verschiedener Weise beeinflussen. Gegenüber diesen Umständen sind, wie auch Peiper besonders bemerkt, Puls, Athemfrequenz und Körpertemperatur ohne Bedeutung.

Hiermit habe ich in Kürze jene äusseren Factoren angedeutet, welche auf die Perspiration von Einfluss sind. Nach den gegebenen Gesichtspunkten wird man daher in praxi die Beschaffenheit des den Kranken umgebenden Luftraumes zu regeln haben, um eine Steigerung der Schweissproduction hintanzuhalten; hohe Zimmertemperaturen fördern die Schweissbildung. In diesem Sinne zeigt sich ja auch, dass, wenn die Neigung zu gesteigerter Perspiration durch die tuberculöse Infection begründet ist und in Folge innerer Ursachen unterhalten wird, durch Entfernung der die Schweissbildung begünstigenden Momente ein wesentlicher Nachlass dieser Beschwerden erzielt werden kann. So lehrt die Erfahrung in Sanatorien, wie dies auch v. Weismayr, nach Beobachtungen in der Heilanstalt „Alland“, bemerkt hat, dass Kranke, welche mit Klagen über die charakteristischen Schweisse in die Anstalt kommen, diese schon nach dem ersten Tage, den sie daselbst zugebracht haben, verlieren können; insbesondere wird auch den Höhengurorten ein günstiger Einfluss in dieser Richtung nachgerühmt. Dort weiche Betten mit einer Ueberfülle von Decken und Pölstern, mangelhaft gelüftetes, dunstiges Zimmer, — hier mässige Bedeckung, kühler, gut ventilirter Schlafraum und stundenlanger Aufenthalt im Freien (Liege-Cur)! Aber selbst an der Klinik, wo die Bedingungen nicht so günstig sind, wie bei der Sanatoriumbehandlung, kann man die Beobachtung machen, dass die Kranken unter den doch ungleich zweckmässigeren äusseren Umständen, viel weniger über Schweisse zu klagen haben, als in der ihnen gewohnten Umgebung.

Ausser diesen allgemein giltigen Beziehungen wird man auch auf die Kleidung ein specielleres Augenmerk richten, und sich hierbei die Bedingungen gegenwärtig halten, welche bezüglich Perspiration und Schweissbildung nach dieser Richtung Geltung haben. Man wird

dabei namentlich auf zweckmässige Wärmeregulirung und Beseitigung des, dem Kranken häufig so unangenehmen Gefühles von Frösteln nach stärkeren Schweissen Gewicht legen. Die Bekleidung muss einerseits in Bezug auf die Einflüsse der Bestrahlung, der Feuchtigkeit und Temperatur der Luft, andererseits in Hinblick auf die vom Körper gelieferten Producte in richtiger Weise gewählt werden. Die beim Publicum so beliebte übermässige Einhüllung schädigt die Ventilation an der Körperoberfläche und steigert die Perspiration und den Kohlensäuregehalt der Kleiderluft bedeutend.

Am zweckmässigsten wird leichte Bekleidung mit Schafwolle sein. Nach den Ausführungen Cramer's saugt Baumwolle 83—84 pCt. der gesammten Kochsalzmengen auf und lässt nur 16—17 pCt. durchtreten, während die Schafwolle nur 55 bis 59 pCt. festhält. In letzter Zeit ist auf Veranlassung von N. Zuntz ein Unterzeug von der Firma Schwarz Sohn in Greiz angefertigt worden, das eine sehr günstige Vertheilung der Transpirationsproducte zu bewirken im Stande ist. Die Ableitung des Schweisses in die äusseren Kleiderschichten soll dadurch erschwert, zugleich aber der Luftzutritt zur Haut nach Möglichkeit erleichtert werden. Es führt zu weit, hier auf Details einzugehen. Zur Bekleidung im Freien würde sich auf Empfehlung des gleichen Forschers im Stoff „Tropicon“ der Firma Rappold und Söhne in Hamburg besonders eignen.

Durch zweckmässige Berücksichtigung der obengenannten äusseren Factoren sehen wir nun auch einen günstigen Einfluss, namentlich auf jene milderen Formen der Ephidrosis, welche in den Anfangsperioden der Tuberculose bestehen. Können dieselben auf diese Weise nicht hintangehalten werden, so erweist sich eine Beeinflussung der Haut, insbesondere die Anwendung von kalten Waschungen oder Abreibungen unter Zusatz spirituöser Medicamente oft schon ausreichend; überhaupt wird man der Hautpflege schon mit Rücksicht auf die von Mattei gemachten Befunde (vergl. S. 387) besondere Sorgfalt zuzuwenden haben. Manchmal erweisen sich gewisse, durch die Erfahrungen festgestellte Mittel, das Trinken von kalter Milch mit Cognac nach Brehmer, die Einnahme von Butterbrod (!) als wirksam. Anders verhält es sich mit jenen hartnäckigen, mit stärkerer Fieberbewegung einhergehenden, oft so profusen Schweissen, welche trotz Schaffung zweckmässiger Aussenbedingungen nur schwer zu beherrschen sind. Es unterliegt keinem Zweifel, dass auch bezüglich Beseitigung dieser viel durch hydratische Massnahmen sowie durch eine richtig geleitete Antipyrese gewonnen werden kann.

Ich möchte diesbezüglich nur auf das Pyramidon aufmerksam machen, das sich, in der Dosis von 0,25 gegeben, nach den Erfahrungen v. Weismayr's in Alland, gegen Fieber und Nachtschweisse recht gut bewährt hat. Aber auch im Stadium der steilen Curven kann durch die Verabreichung von Antipyreticis, vor oder während des Anstieges der Temperatur die Hyperhidrosis wesentlich gemildert werden.

Nichtsdestoweniger hat man auch immer wieder versucht, die Schweissbildung durch besondere Mittel zu bekämpfen. Die Arbeiten in dieser

Richtung sind sehr zahlreich, die Resultate jedoch keineswegs befriedigend, oder zumindest nicht verlässlich. Wie viele Präparate sind schon angegeben worden! Sie sollen hier nur kurz berührt werden. Dass sich dieselben bei der Tuberculose häufig wirkungslos erweisen, scheint mir eben darin seinen Grund zu haben, dass es sich bei der gesteigerten Schweissbildung im Gegensatze zu solchen, medicamentös viel erfolgreicher zu beeinflussenden Schweissen aus anderen Umständen nicht um eine, durch ein einheitliches Moment verursachte Erscheinung, sondern um ein wiederholt auftretendes Symptom verschiedener Dignität handelt, wie schon bemerkt wurde.

Von äusseren Applicationen werden Streupulver mit Tannoform, Salicylpuder, sowie Pinselungen mit Formalin in 40 pCt. Lösung u. A. angewendet. Was die Wirkung der internen Medication betrifft, so drehen sich die Versuche vor Allem um das Atropin und dessen Stellung gegenüber dem Hyoscin und Duboisin. Aber auch eine grosse Menge anderer Präparate wurde empfohlen.

Wir erwähnen diesbezüglich nur das von Cauldwell und Da Costa angewendete Pikrotoxin (Dosen von 0,0015), das von Normand versuchte Bromchinin, das von Murell geprüfte Muscarin (3 gtt. einer 1 procentigen Lösung 3 mal täglich), das Morphin in Verbindung mit essigsauerm Blei, das Ergotin, namentlich von Mignot (Dose von 0,001 subc.) empfohlen, u. A. Von Wolfenden und Young wurde das von Hofmeister näher studirte Agaricin, beziehungsweise die Agaricinsäure (2 Pillen zu 0,005) in die Therapie eingeführt und von Pröbsting, sowie von Seifert auf Grund eines grösseren Versuchsmateriales empfohlen. Nach der Ansicht von Seifert stellt das Agaricin ein gutes, wenn auch nicht absolut sicheres Antihidroticum dar. Leu brachte die Kamphersäure (Dosen von 2,0–5,0 pro die) gegen die Nachtschweisse in Anwendung. Andere gaben Cotoïn in Dosen von 0,04 bis 0,08. Von Nusser rührt die Empfehlung des tellursauren Kaliums (Dosen von 0,02–0,04) her.

Um das Studium des Atropin's und der ihm nahestehenden Alkaloïde, hat sich insbesondere Fräntzl durch wiederholte Arbeiten verdient gemacht; er will bei Atropinum sulfuricum (Dosen von 0,0006–0,0012) in 48 von 75 Fällen günstige Resultate gesehen haben. Auch Wilson und Pribram berichteten über solche. Habel sah in 14 von 35 Fällen gute Erfolge, in 6 Fällen wurde keine Wirkung erzielt. Es muss bemerkt werden, dass sich beim Gebrauche des Mittels unangenehme Begleiterscheinungen, mit Steigerung der Respirationsfrequenz und Husten einhergehend, einstellen können, dass aber auch deutlichere Zeichen von Intoxication zur Beobachtung kommen.

Von den genannten Autoren rührt ferner die Empfehlung des, nach Ladenburg vom Atropin chemisch differenten Duboisin her. Fräntzl sah nach Dosen von 0,005 in Pillen, oder nach der Injection von 0,00025 bei 13 Fällen, 10 mal günstige Resultate. Seppilli und Riva führten das Hyoscyamin, beziehungsweise das Hyoscin, zwei mit dem Atropin isomere Körper, als Mittel gegen die Nachtschweisse ein. Die Hyoscinpräparate sollten insbesondere noch dadurch günstig wirken, dass denselben gegenüber dem Atropin auch eine hypnotische Wirkung zukommt. Edlefsen und Jilling gaben das Hyoscin in Dosen von 0,0018. Fräntzl will damit in 7 von 12 Fällen einen wesentlichen Nachlass der Schweisse gesehen haben. Von Blasius wurde das Hyoscinum hydrojodicum (2 mal Dosen von 0,0005) studirt; zumeist bestanden bei dessen Anwendung keine üblen Folgen, in einigen Fällen traten jedoch kopf-

schmerz und Erbrechen ein. Bezüglich ihrer Wirkung auf die Schweisssecretion der Phthisiker möchte Blasius die genannten pharmakodynamischen Mittel, wie folgt, aneinandergereiht wissen: Atropin, Hyoscin, Duboisin und Agaricin. Auch verschiedene Combinationen der Präparate wurden empfohlen.

Nach dem Gesagten mag man in Fällen hartnäckiger Schweisse immerhin einen Versuch mit einem der oben angeführten Mittel anstellen, ohne jedoch auf eine sichere und dauernde Wirkung rechnen zu können. Erinnern wir uns schliesslich noch daran, dass nach der von Salter vertretenen Auffassung die Schweisse nicht unterdrückt, sondern gleichsam in Bestätigung der Meinung der alten Aerzte als etwas Heilsames angesehen und demnach befördert werden sollen, indem damit die toxischen Producte nach aussen befördert würden. Nichtsdestoweniger werden wir die Schweisse zu bekämpfen suchen; würde denselben auch sonst kein nachtheiliger Einfluss zukommen, so schädigen sie, wie Marfan richtig betont, schon dadurch, dass sie den Schlaf der Kranken in hohem Grade beeinträchtigen.

XIV. CAPITEL.

Chemie der pleuritischen Exsudate.

Von

A. Ott.

Ueber die Berechtigung, in einer Darstellung der chemischen Pathologie der Tuberculose auch die pleuritischen Exsudate einer Besprechung zu unterziehen, braucht man sich heutzutage wohl nicht mehr auszuweisen: ist es doch allgemein anerkannt, dass die übergrosse Mehrzahl dieser Ergüsse der Tuberculose ihre Entstehung verdankt. Bemerkt sei, dass sich die nachfolgende Darstellung lediglich auf die sero-fibrinösen Exsudate der Pleura beschränken wird; das Empyem der Pleura, sowie Exsudate anderer Körperhöhlen sind ausser Betracht gelassen.

Im Pleuraraum, der durch die Stomata mit dem Lymphgefässsystem in Verbindung steht und der gewissermassen als eine enorme Lymphspalte zu betrachten ist, findet sich bereits im normalen Zustande eine sehr geringe Menge von Flüssigkeit, die zwar, eben wegen ihrer so kleinen Quantität, noch nicht Gegenstand der chemischen Untersuchung gewesen ist, von der wir jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, dass sie qualitativ dieselbe Zusammensetzung zeigt, wie das Blutplasma resp. die Lymphe des Ductus thoracicus; die Annahme, dass sie quantitative Unterschiede zeigt, ist recht naheliegend, zumal da das ja für die Herzbeutellymphe, die normal bereits in einer Menge sich findet, die eine Analyse ermöglicht, nachgewiesen ist. Damit diese Flüssigkeitsschicht im Pleuraraum, die, wie alle Körpersäfte fortwährend erneuert wird, weder zu- noch abnimmt, ist ein Gleichgewicht zwischen Zu- und Abfluss erforderlich. Wird, wie bei den entzündlichen Vorgängen der Pleura, dieses Gleichgewicht in der Weise gestört, dass das Gewebe mehr Flüssigkeit absondert und gleichzeitig die Abflussbahnen ganz oder theilweise verlegt werden, so muss sich naturgemäss so lange Flüssigkeit in der Höhle ansammeln, bis sich ein neuer Gleichgewichtszustand ausgebildet hat; es entsteht das Bild der Pleuritis exsudativa.

Als natürlichstes Vergleichsobject für die Beurtheilung der Zusammensetzung eines solchen Exsudates wäre die normale Pleuraflüssigkeit anzusehen; jedoch wir sind hier in derselben Lage, wie beim Sputum; die Menge des Normalsecretes ist, wie schon gesagt, zu gering, als dass sie unseren Untersuchungsmethoden zugänglich wäre; wir müssen uns deshalb an die Muttersubstanz des Exsudates, das Blutplasma halten.

Die Zusammensetzung desselben ist nach Neumeister¹⁾

| | | |
|------------------------|-------|------|
| Fette Stoffe | 8,2 | pCt. |
| Eiweiss | 6,9 | " |
| Harnstoff | 0,05 | " |
| In Aether lösliche | | |
| Verbindungen | bis 1 | " |
| Zucker | 0,11 | " |
| Salze | 0,84 | " |

Die Salze bestehen nach Bunge²⁾ aus

| | | |
|-------------------------|-------|------------|
| Kali | 0,026 | pCt. |
| Natron | 0,435 | " |
| Kalk | 0,013 | " |
| Magnesia | 0,004 | " |
| Chlor | 0,369 | " |
| Phosphorsäure | 0,022 | " |
| | | <hr/> |
| Sa. | | 0,869 pCt. |

Bei weitem die Hauptmenge der Salze macht somit das Chlornatrium aus, das sich aus dem Cl-Gehalt auf 0,609 pCt.³⁾ berechnet; ein Theil des Natriums ist als Bikarbonat und als einfach saures, phosphorsaures Salz vorhanden.

An anderen Stoffen enthält das Blutplasma noch: Harnsäure, Xanthinbasen, Kreatin, Aceton u. dergl.

Menschliche Lymphe enthält, obschon sie dem Blute entstammt, bedeutend weniger Eiweiss als das Blutplasma 3,4—4,1 pCt. und in Folge dessen auch weniger Trockensubstanz 3,7—5,5 pCt., während die übrigen Bestandtheile sich ziemlich gleich verhalten; wir werden ein ähnliches Verhalten bei den Exsudaten wiederfinden. Der Fettgehalt der Lymphe kann natürlich bedeutende Schwankungen zeigen und bis auf 4,5 pCt. sich erheben.

1) Lehrbuch der physiol. Chemie. 2. Aufl. Jena 1897. S. 616.

2) Zur quantitativen Analyse des Blutes. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 12. 1876.

3) Es ist das nicht in aller Strenge richtig, da ein Theil des Chlors ja auch mit Kalium verbunden sein könnte; ich habe die Umrechnung nur des leichteren Vergleiches halber vorgenommen, da fast alle Literaturangaben über Exsudate als NaCl berechnet sind.

Betrachten wir nun im Vergleich mit dem Blutplasma die Zusammensetzung der Exsudatflüssigkeit.

Dieselbe präsentirt sich meist als eine gelbliche, leicht getrübe Flüssigkeit, in der nach kurzer Zeit Fibringerinnung auftritt. Die gelbliche Färbung wird durch den gleichen Körper verursacht, der dem Blutserum diese Farbe ertheilt, und der der Gruppe der Luteine angehört. Nach einigem Stehen an der Luft nimmt die Flüssigkeit einen grünlichen Ton an, wird dichroitisch, gelb im durchfallenden, grün im reflectirten Licht, oder auch ganz grün. Die Ursache dieser Färbung ist nicht genauer bekannt: vermuthlich verdankt sie einer Umwandlung des wohl immer in geringeren Mengen vorhandenen Blutfarbstoffes ihre Entstehung. Mit dem Alter des Exsudates nimmt gewöhnlich die Intensität der Färbung zu.

Die Gerinnungsfähigkeit der Exsudate ist verschieden, bald schwächer, bald stärker, manchmal so, dass das Ganze zu einer festen Gallerte erstarrt.

Die Reaction ist natürlich, wie beim Blute, immer alkalisch. Paykull¹⁾ hat sie einmal quantitativ auf 0,2413 Na_2CO_3 im Liter bestimmt.

Das specifische Gewicht hält sich meistens um 1020 herum; es kommen aber starke Abweichungen vor, nach oben bis 1035, nach unten bis 1005; — das wird fast nur durch Schwankungen im Eiweissgehalt verursacht. Die übrigen Bestandtheile sind theils sehr constant (Salze, Extractivstoffe), theils an Menge so gering, dass sie darauf keinen Einfluss ausüben. Ebenso starke Schwankungen zeigt aus dem gleichen Grunde die Summe der festen Substanzen; sie beträgt im Durchschnitt 6 pCt., mit Schwankungen von 3—9 pCt.

Der seiner Menge nach veränderlichste Bestandtheil der Exsudate ist, wie gesagt, das Eiweiss; es ist darüber eine grosse Litteratur entstanden, da man geglaubt hatte daraus werthvolle diagnostische Schlüsse ziehen zu können. Wir werden auf diese Frage weiter unten zurückkommen; hier wollen wir uns lediglich auf die chemische Seite beschränken. Die meisten Analysen ergeben einen Gehalt zwischen 4 und 6 pCt.; nicht selten finden sich aber bedeutende Abweichungen. Citron²⁾ constatirte einmal nur 1,03 pCt.; auch Zahlen, die den Eiweissgehalt des Blutes übersteigen, sind gefunden worden, 7,1 pCt. (Méhu)³⁾. Es fragt sich, wie sind diese Schwankungen zu erklären. Nach Runeberg⁴⁾, der sich am eingehendsten von allen Autoren damit beschäftigt hat, beeinflussen den Eiweissgehalt der Transsudatflüssigkeiten, abgesehen von der Beschaffenheit der Höhlenwände und der Gefässwand: die Zusammen-

1) Upsala Läkareforenings Förhandlingar. Bd. 17. 1892. Nach Maly's Jahresber.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 46. 1890.

3) Archives générales de méd. 1872 und 1875.

4) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 35. 1884.

setzung des Blutes, das Alter der Transsudate, der Druck unter dem sie stehen und endlich die Resorptionsverhältnisse. Besonders die Zusammensetzung des Blutes hat grossen Einfluss, wie dies aus dem Abnehmen des Eiweissgehaltes der Exsudate bei fortschreitender Kachexie und bei Hydrämie hervorgeht. Nach Rosenbach¹⁾ kommt noch dazu, dass sich nicht selten Mischformen finden, bei denen zu einem Exsudat ein Stauungstranssudat hinzutritt; da Stauungsflüssigkeiten viel ärmer sind an Eiweiss, so wird hier eine erhebliche Verminderung derselben in der Gesamttlüssigkeit eintreten. Ebenso kann auch der umgekehrte Fall sich ereignen, dass zu einem Hydrothorax ein entzündliches Exsudat sich hinzugesellt, woraus natürlich gleichfalls ein niederer Eiweissgehalt resultirt als in einem reinen Exsudate.

Die Art der Eiweisskörper ist dieselbe, wie im Blutplasma: Serumalbumin, Serumglobulin und Fibrinogen; auch das gegenseitige Verhältniss derselben scheint nicht wesentlich anders zu sein. Indes muss betont werden, dass gleichzeitige Analysen von Blut und Exsudatflüssigkeit bei demselben Patienten, so wünschenswerth sie auch wären, bis jetzt nicht vorliegen. In früherer Zeit hat man noch weitergehende Differenzirungen der Eiweisskörper vorgenommen, als die obigen drei (Birot²⁾, Barthe³⁾); indessen stimmen dieselben mit unseren heutigen Anschauungen über die Eiweisschemie nicht überein, weshalb sie füglich übergangen werden können.

Von den genannten Eiweisskörpern ist am häufigsten bestimmt worden das Fibrinogen als Fibrin; Méhu⁴⁾ hat bei einer grossen Zahl von Exsudaten dessen Menge ermittelt und sie zwischen 0,09 und 1,27 pCt. schwankend gefunden. Bemerkenswerth ist, dass der Gehalt eines Exsudates davon bei mehrfachen Punctionen nicht gleich gefunden wurde, sondern dass bald mehr, bald weniger vorhanden war. Méhu hat daraus gewisse prognostische Schlüsse ziehen zu können geglaubt.

Gleichzeitige Bestimmungen der drei Eiweisssubstanzen liegen vor von Halliburton⁵⁾. Er fand:

| D | Eiweiss pCt. | Fibrin pCt. | Serum- globulin pCt. | Serum- albumin pCt. |
|------|-----------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| 1023 | 5,123 | 0,016 | 3,002 | 2,114 |
| 1020 | 3,437 | 0,017 | 1,241 | 1,190 |
| 1020 | 5,202 | 0,109 | 1,760 | 3,330 |

1)

2) Comptes rendus. Paris. 1874.

3) Journ. Pharm. et Chimie. Bd. 15. 1887.

4) l. c.

5) Report on pathological effusions. Brit. med. Journ. 1890. 26. July.

Paijkull¹⁾ fand in einem Fall unter 5,22 pCt. Proteinstoffen 2,96 Serumalbumin und 2,26 Serunglobulin; Carrière²⁾ unter 18 Exsudaten 2—6 pCt. Serumalbumin und 1—3 pCt. Serunglobulin, Moritz³⁾ in 2 Exsudaten 30,56 bzw. 37,7 pCt. des Eiweisses als aus Globulin bestehend.

Von Anderen zur Eiweissgruppe gehörenden Substanzen berichtet Paijkull über eine sogenannte Mucoidsubstanz (0,241 pCt.) (diese Mucoidsubstanz, nach Hammarsten's⁴⁾ Annahme Mucinalbumose fand auch Umber (vergl. weiter unten) in einem Bauchhöhlenexsudat; er spricht ihr gleichfalls Albumosencharakter zu) und endlich über einen durch sehr verdünnte Essigsäure fällbaren Körper (0,092 pCt.), den er nach seinem Verhalten zu Pepsinsalzsäure als Nucleoalbumin erklärte. Den genannten Körper hatte vorher bereits Moritz⁵⁾ beschrieben und ihn als eine globulinartige Substanz angesehen; Runeberg⁶⁾ bestätigte später sein regelmässiges Vorkommen in Exsudaten. Erst in allerjüngster Zeit hat man indes versucht, die Natur der Substanz genauer zu charakterisieren. Umber⁷⁾ hat sie aus einem Bauchhöhlenexsudat isolirt; nach ihm ist sie den Mucinen nahe verwandt, indem sie durch schwache Essigsäure gefällt wird und beim Kochen nicht gerinnt; sie unterscheidet sich aber von ihnen erheblich durch ihren N-Gehalt (14,37—14,91 pCt.) und durch den minimalen Gehalt an reducirender Substanz; sie ist P frei und enthält 1,3—1,6 pCt. S sowohl in oxydirter als auch in nicht oxydierter Form. Umber hält sie für identisch mit der Substanz, die Sal-kowski vor Jahren aus dem entzündlichen Synovialerguss eines Hüftgelenkes isolirt und die er Synovin genannt hat. Da derartige Proteide nur da vorzukommen scheinen, wo die Endothelauskleidung seröser Höhlen in Entzündung oder Umbildungsvorgängen begriffen ist schlägt er vor, sie unter dem Namen Serosamucine zusammenzufassen. In 7 Pleuraexsudaten hat Stähelin⁸⁾ diesen Körper ebenfalls gefunden und ihn auf folgende Weise rein darzustellen versucht: das Exsudat wurde mit grossen Alcoholumengen versetzt und der Niederschlag mit Wasser extrahirt. Wenn man rasch arbeitet, löst sich der Körper gut und kann durch Essigsäurezusatz wieder gefällt und so vom Serumalbumin getrennt werden. Der Niederschlag wurde dann durch Waschen mit essigsäurehaltigem Wasser, Alcohol und Aether oder durch Diälyse gereinigt. Die Ausbeute schwankte zwischen 0,02 bis 0,14 pCt.

1) Upsala Läkareforenings Förhandlingar. Bd. 27. 1892. Nach Maly's Jahresber.

2) Comptes rendus des séances de la société de biologie. Paris 1899.

3) S. No. 5.

4) Upsala Läkareforen. Förhandl. Bd. 26. 1890. Nach Maly's Jahresber.

5) Beitr. z. Lehre von den Exsudaten und Transsudaten. In.-Diss. München 1886 und Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 42.

6) Berlin. klin. Wochenschr. 1897. No. 33.

7) Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 28.

8) Ebendas. 1902. No. 34.

Die Substanz giebt Biuret-, Millon'sche und Xanthoproteinreaction, starke Furfurolreaction nach Molisch, Adamkiewicz'sche und Liebermann'sche Reaction. Die Probe auf leicht abspaltbaren Schwefel ist stark positiv. Durch Kochen in neutraler Lösung fällt der Körper nicht aus, ebensowenig durch Dialyse. Durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat wird er gefällt, ebenso durch Sättigung mit Magnesiumsulfat. Bei Zusatz von wenig Essigsäure fällt er aus, in einem mässigen Ueberschuss davon löst er sich wieder. Stumpft man die Säure ab, so fällt er wieder aus, setzt man noch mehr Alkali zu, bis zur neutralen oder schwach alkalischen Reaction, so löst er sich wieder. Beim Verdauen mit Pepsin und Salzsäure bildet sich ein Niederschlag, der sich bei Fortsetzung der Verdauung theilweise wieder löst.

Aus diesem Grunde hatte ihn, wie schon erwähnt, Pajkull für Nucleoalbumin angesehen und er wurde in dieser Ansicht noch bestärkt, dadurch, dass er den bei der Verdauung erhaltenen Niederschlag phosphorhaltig fand. Weder Umber noch Stähelin konnten dagegen in ihrem Körper P nachweisen. Da es anscheinend ausgeschlossen ist, dass Pajkull mit unreinem Material gearbeitet hat, da er die Substanz durch dreimaliges Auflösen in Wasser mit Hülfe von möglichst wenig Alkali, Fällen mit Essigsäure und Auswaschen gereinigt hat, so hat Pajkull wohl einen anderen Körper in Händen gehabt, zumal sich derselbe, wie Hammarsten Stähelin brieflich mittheilte, nur in gewissen Exsudaten fand; vermuthlich ist es ein Nucleoproteid aus zerfallenen Leukocyten gewesen.

Stähelin's Körper fand sich regelmässig in den Exsudaten. Er kann Umber nicht beistimmen in der Annahme, dass er den Mucinen nahestehe; nach seiner Ansicht steht er den Globulinen näher, zu denen ihn auch Moritz gerechnet hat und von denen er sich nur dadurch unterscheidet, dass er durch die Dialyse nicht gefällt wird. Es spricht Manches dafür, dass es derselbe Körper ist, der auch aus gewissen Urinen durch Essigsäure in der Kälte gefällt wird. Nach neueren Untersuchungen Rostoski's¹⁾ soll derselbe in der That eine besondere Art Globulin sein, dem manchmal noch etwas Nucleoalbumin beigemischt sein kann.

In dem von ihm untersuchten Bauchhöhlenexsudat hat Umber²⁾ bereits in frischem Zustande primäre und secundäre Albumosen, Leucin, Tyrosin, sowie Spuren von Hexonbasen auffinden können; er sieht diese Körper für intermediäre Stoffwechselprodukte an, die sich in dem Exsudat angesammelt hatten. In Pleuraexsudaten hat zwar Halliburton²⁾ das Vorkommen von Albumosen bestritten; mit Rücksicht auf die eben erwähnten Angaben jedoch dürfte sich eine erneute Inangriffnahme der Frage für die Exsudate wohl empfehlen. Carrière³⁾ hat in 2 Exsudaten

1) Ueber das sogen. Nucleoalbumin des Harnes. Physik. med. Ges. zu Würzburg. 24. Juli 1902. Münch. med. Woch. No. 40. 1902.

2) l. c.

3) l. c.

gleichfalls Leucin und Tyrosin gefunden; es waren beides Fälle, die nachher in Eiterung übergingen.

Weiterhin konnte Umber in seinem völlig steril entnommenen im Brutschrank unter Toluolzusatz gehaltenen Exsudat eine Fortdauer des Eiweisszerfalles nachweisen, indem die Summe der coagulirbaren Eiweisskörper eine deutliche Abnahme erfuhr bei entsprechender Zunahme des gelösten, nicht coagulirbaren Stickstoffes. Es fanden also autolytische Vorgänge statt, die in Pleuraexsudaten vermeintlich ebenso eintreten werden. Schütz¹⁾ konnte neuerdings in 2 Exsudaten keine Autolyse feststellen.

Der Gehalt der Exsudate an ätherlöslichen Substanzen ist recht gering, Barthe²⁾ fand 0,5 pCt., Carrière¹⁾ Spuren, ich³⁾ einmal 0,014 pCt.

Zucker ist in pleuritischen Exsudaten vielfach nachgewiesen worden von Bock⁴⁾, Eichhorst⁵⁾, Ransom⁶⁾, Pascheles und Reichel⁷⁾, Pickardt⁸⁾ und Rotmann⁹⁾. Letzterer fand 0,032—0,093 pCt., Pickardt 0,05 pCt. Pascheles und Reichel gaben den Durchschnittsgehalt auf 0,082 pCt. an; das von ihnen gefundene Maximum 0,15 pCt. entspricht ziemlich dem Gehalte des Blutes an demselben. Dass es sich wirklich um Zucker und nicht nur um reducirende Substanzen gehandelt hat, haben Pickardt und Rotmann vermittels der Phenylhydrazinprobe nachgewiesen. Merkwürdig ist der Befund Pickardt's, der den von ihm aufgefundenen Zucker auf Grund der Linksdrehung und des positiven Ausfalles der Seliwanoff'schen Probe als Lävulose ansah (der Patient hatte keine Lävulose eingenommen). Zwar haben später Neuberg und Strauss¹⁰⁾ nachgewiesen, dass die Seliwanoff'sche Reaction (Bildung eines rothen, alkohollöslichen Farbstoffes beim Kochen mit Resorcin und Salzsäure) nicht für Fruchtzucker allein charakteristisch ist, da auch die Polysaccharide sie haben, konnten aber gleichzeitig mittels einer von ihnen neu angegebenen Reaction, die für Lävulose thatsächlich beweisend ist, in einem Pleuraexsudat ohne vorhergehende Lävulosefütterung zweimal Fructose nachweisen, so dass die Pickardt'schen Angaben gleichwohl zu Recht bestehen.

Den Harnstoffgehalt der Exsudate giebt Carrière¹¹⁾ zu 0,03 bis 0,075 pCt. an, den an Harnsäure und Xanthinbasen zu 0,001 bis

1) Centralbl. f. inn. Med. 1902. No. 47.

2) l. c.

3) Nicht veröffentlicht.

4) Archiv f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abth.). 1873.

5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. 1881.

6) Practitioner. 1890. Oct. Nach Centralbl. f. klin. Med. Bd. 12.

7) Wiener klin. Wochenschr. 1896. No. 17.

8) Berliner klin. Wochenschr. 1897. No. 39.

9) Münchener med. Wochenschr. 1898. No. 6.

10) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 36. 1902.

11) l. c.

0,05 pCt. Uric¹⁾ fand in 2 Exsudaten 0,019 und 0,095 pCt. Harnstoff. Pickard²⁾ 0,0025 pCt. Harnsaure. von Jaksch³⁾ 0,01 pCt., ausserdem noch Xanthinbasen; auf Grund späterer Untersuchungen betont letzterer⁴⁾ das constante Vorkommen von Harnsaure in den Exsudaten. Salomon⁵⁾ hatte früher Harnsaure in 2 Exsudaten nicht finden können; Hypoxanthin in dem einen derselben erst dann, als es eitrig geworden war.

Von flüchtigen Bestandtheilen hat von Jaksch⁴⁾ manchmal Aceton in Exsudaten nachweisen können.

Guttmann⁶⁾ hat ein Exsudat beobachtet, das sich beim Stehen an der Luft blau färbte; Salkowski⁷⁾ bemerkt dazu, dass die Natur dieser indigobildenden Substanz einstweilen zweifelhaft bleibt; sie könnte, wie Guttmann anzunehmen scheint, Indigoweiß sein, indessen spricht die langsame Zunahme der Färbung mehr für eine allmähliche eintretende Spaltung als für eine Oxydation. Eine ähnliche Beobachtung hat Firket⁸⁾ gemacht, ebenso Gerhardt⁹⁾.

Gallenfarbstoffe kommen beim Icterus in den Exsudaten vor; es scheint indess nach den Beobachtungen von von Criegern¹⁰⁾, als wenn dieselben sich auch aus beigemischtem Blute bilden könnten. Urobilin dagegen hat von Jaksch¹¹⁾ ungemein häufig auch in solchen Exsudaten gefunden, die absolut blutfrei waren, eine Beobachtung, die von Ajello¹²⁾ bestätigt wird. Rank¹³⁾ fand einmal ohne Icterus und ohne Blutbeimischung Bilirubin und Urobilin.

Unter der Bezeichnung Extractivstoffe fassen Runeberg¹⁴⁾ und Ranke¹⁵⁾ diejenigen festen Stoffe zusammen, die nach Abzug des Eiweisses und der Salze übrig bleiben; ihre Menge ist auffallend constant, 0,3–0,4 pCt.

Der Gehalt der Exsudate an Aschebestandtheilen ist ebenfalls eine recht beständige Grösse; er zeigt die gleiche Durchschnittszahl wie das Blut 0,83 pCt. Méhu's¹⁶⁾ Zahlen zeigen Schwankungen von 0,72 bis 0,901 pCt. Parakull¹⁶⁾ giebt 0,887 pCt. an, darunter 0,029 unlösliche; Barthe¹⁶⁾ merkwürdigerweise nur 0,37 pCt.; ich¹⁷⁾ selbst fand

1) Centralbl. f. innere Medicin, 1903, No. 16. — 2) l. c.

3) Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 11, 1890.

4) klin. Diagnost. 5. Aufl. Berlin u. Wien 1891, S. 559.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878.

6) Deutsche med. Wochenschr. 1887.

7) Virchow-Hirsch's Jahresberichte, 1887.

8) Deutsche med. Wochenschr. 1888, No. 1.

9) Zur Geschichte des Bruststiches, Berlin 1890.

10) Münch. med. Wochenschr. 1902, No. 35. Med. Ges. zu Leipzig, 8. Juli.

11) klin. Diagnostik, 5. Aufl. 1901, S. 562.

12) Ref. im Centralbl. f. innere Med. 1894, No. 15.

13) Münchener med. Wochenschr. 1902, No. 39.

14) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 35, 1884.

15) Ueber Punctionsflüssigkeit. Inaug.-Diss. Würzburg 1886.

16) l. c. 17) Nicht veröffentlicht.

Schwankungen zwischen 0,83 und 0,91 pCt. Vollständige Aschenanalysen liegen nicht vor; nur das Cl ist häufiger bestimmt und als NaCl berechnet; es macht, wie beim Blutplasma den bei weitem grössten Theil der Asche aus, Runeberg giebt als Mittel 0,65 pCt. an mit Schwankungen von 0,62—0,68 pCt., Ranke fand annähernd dieselben Zahlen, ebenso ich. Carrière¹⁾ berichtet auffallender Weise über Schwankungen von 0,3—2,0 pCt. Nach ihm findet sich des weiteren 0,01—0,1 pCt. Phosphate und 0,001—0,01 Sulfate. Im allgemeinen wird man bis zur Veröffentlichung weiterer Analysen die oben für das Blutplasma mitgetheilten Zahlen auch hier als zutreffend ansehen dürfen.

An Gasen enthalten die Exsudate nach den Untersuchungen Ewald's²⁾ CO₂, O und N. H, H₂S und CH₄ sind in gewöhnlichen Exsudaten nicht vorhanden; sie treten erst auf, wenn dieselben jauchig werden. Die Menge des Stickstoffs und des Sauerstoffs ist gering, durchschnittlich 1 bzw. 0,42 pCt.; sie erleidet weder mit der Dauer, noch mit der Beschaffenheitsänderung der Exsudate wesentliche Aenderungen. Anders steht es dagegen mit der Kohlensäure; dieselbe besteht aus zwei Componenten, freier und gebundener Kohlensäure, deren Summe ziemlich hoch ist, 41—64 pCt. Diese Summe wächst mit der Dauer des Bestehens, nimmt aber, verglichen mit anderen, gleichlange bestehenden, um so mehr ab, je eitriger das Exsudat wird. Das rührt offenbar daher, dass mit der Vermehrung der Eiterkörperchen die Menge des Serums und damit auch die Menge der aus diesem stammenden Kohlensäure abnimmt; die Eiterkörperchen selbst enthalten nur etwa 1—1,5 pCt. CO₂. Das Anwachsen der CO₂ während des Bestehens der Exsudate vertheilt sich nicht gleichmässig auf beide Constituenten, die lockere und die gebundene CO₂; die Zahlen für die erstere schwanken innerhalb enger Grenzen unregelmässig auf und nieder, dagegen wächst die letztere stetig an. Der Grund für das Verhalten der lockeren CO₂ ist leicht einzusehen, wegen des regen Diffusionsverkehrs mit dem Blute kann sie den Gehalt der letzteren daran nicht erheblich überschreiten. Die Vermehrung der gebundenen CO₂ kommt zu Stande durch Ueberführung der lockeren in gebundene in Folge des vermehrten Partialdruckes, sei es, dass die hierzu nöthigen Alkalien erst hinzukommen, sei es, dass sie vorher nicht vollständig gesättigt waren. Ferner kann von aussen kohlensaures Salz durch Endosmose hinzukommen oder durch Wasserresorption die prozentische Zahl höher gestellt werden. Wie gross der Antheil eines jeden Einzelnen dieser drei Factoren ist, lässt sich kaum ermitteln. Mit der Vermehrung des Eiters sinkt dagegen die gebundene CO₂ continuirlich ab, während die lockere anwächst und zwar dadurch, dass die Eiterkörperchen, wie Ewald

1) l. c.

2) Archiv f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abth.) 1873.

experimentell nachzuweisen im Stande war, im Stande sind, kohlensaures Natrium zu zerlegen.

Angaben über das Verhalten des Exsudates im Verlauf der Krankheit oder nach dem Tode finden sich in der Litteratur nur spärlich. Bereits oben wurde erwähnt, dass mit dem Fortschreiten der Cachexie der Eiweissgehalt sinkt. Ewald¹⁾ giebt an, dass nach seinen Untersuchungen der Salzgehalt der Exsudate mit ihrem Bestehen steigen und den des Serums übertreffen kann und dass umgekehrt der Wassergehalt bei der Resorption abnimmt. Ich²⁾ habe im Münchener medicinisch-klinischen Institut einige Exsudate sowohl während der Zeit des Constantbleibens als auch während der Resorption untersucht und dabei meistens eine ganz geringe Vermehrung des Procentgehaltes an Trockensubstanz, Eiweiss, Asche und Chlornatrium constatiren können, ohne dass dieser Befund vollständig constant gewesen wäre. Auch bei Méhu³⁾ finden sich einige Exsudate, die mehrmals untersucht sind, darunter eines 5mal im Verlauf von etwa 3 Monaten; hier findet sich häufiger eine Abnahme der Trockensubstanz, als eine Zunahme, während die Aschenmenge ziemlich constant bleibt. Erwähnt sei endlich noch, dass in einem Fall von Pascheles und Reichel⁴⁾ der Zuckergehalt der bei Lebzeiten nachgewiesen wurde, 12 Stunden nach dem Tode verschwunden war, trotzdem die Leiche bei strenger Winterkälte aufbewahrt war; möglicherweise waren hier doch bereits Zersetzungserscheinungen eingetreten.

Eine sichere Unterscheidung von Exsudat und Transsudat einer Körperhöhle lediglich auf die Ergebnisse der klinischen Untersuchung hin ist oft mit grossen Schwierigkeiten verknüpft. Schon Méhu⁵⁾ glaubte bereits diese durch Bestimmung des Trockennuckstandes beseitigen zu können und betrachtete Flüssigkeiten mit einem solchen über 5 pCt. (spec. Gew. 1018) als Exsudate, solche mit einem Gehalt von unter 5 pCt. (spec. Gew. 1015 und niedriger) für Transsudate. Spätere Untersucher, insbesondere Reuss⁴⁾ und Runeberg⁵⁾ glaubten dann im Eiweissgehalt ein sicheres Unterscheidungszeichen gefunden zu haben: Eiweissgehalt über 4 pCt. bedeutet nach ihnen einen entzündlichen Prozess, unter 2,5 pCt. dagegen ein reines Transsudat. Da für praktische Zwecke Eiweissbestimmungen viel zu umständlich und zeitraubend sind, versuchten sie eine wesentliche Vereinfachung der Methode dadurch zu erreichen, dass sie sich auf Bestimmung des specifischen Gewichtes beschränkten, mit dem s. o. unter Berücksichtigung der Thatsache, dass der Gehalt von Exsudaten und Transsudaten an Extractiv-

1) l. c.

2) Nicht veröffentlicht.

3) l. c.

4) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 24 u. 28.

5) Ibid. Bd. 35.

stoffen und Salzen ein ziemlich constanter ist, den Eiweissgehalt berechnen zu können glaubten. Reuss hatte dafür eine Formel aufgestellt, die nach der ihr von Runeberg gegebenen Abänderung lautet:

$$E = -\frac{3}{8} \cdot (S - 1000) - 2,8 \quad (E = \text{Eiweissgehalt in pCt.}, S = \text{spec. Gewicht.})$$

Diese Angaben sind vielfach nachgeprüft worden; von Ranke¹⁾ Mya und Viglezio²⁾ Neuenkirchen³⁾ Lunin⁴⁾ Fürbringer und Citron⁵⁾ Hoffmann⁶⁾ Bernheim⁷⁾ Sansoni und Fornaca⁸⁾ Ott⁹⁾ und Pickardt¹⁰⁾; meistens mit dem Resultat, das Ott, übereinstimmend mit von Jaksch⁹⁾ folgendermassen zusammenfasst: Man kann sich nicht gestatten aus dem specifischen Gewicht einen Schluss auf den Eiweissgehalt der pathologischen Flüssigkeit zu ziehen und ebensowenig ist das specifische Gewicht massgebend für die Art der Erkrankung. In einer neueren Arbeit kommt Runeberg¹¹⁾ nochmals auf die Frage zurück: er sieht die Ursache, weshalb seine Angaben so wenig in weiteren Kreisen Berücksichtigung gefunden haben, darin, dass man von der Methode mehr erwartete, als sie leisten kann und einen gewissen Eiweissgehalt geradezu als pathognomonisch für bestimmte Krankheiten ansah und als sich das nicht bestätigte, die Methode verwarf. Nun muss man mit dem Symptom verfahren, wie mit allen anderen in der Medicin; es darf nicht absolut genommen, sondern muss in Zusammenhang mit den übrigen verwandt werden. Der Eiweissgehalt der Exsudate kann durch verschiedene Umstände erniedrigt werden, vorzugsweise durch Combination mit hydrämischen oder Stauungstranssudaten, die einen bedeutend niedrigeren Eiweissgehalt zeigen und man muss diese Möglichkeit berücksichtigen. Auch ist die Bestimmung des specifischen Gewichtes und die Berechnung des Eiweissgehaltes daraus für die Praxis mit Schwierigkeiten verknüpft, da man einerseits 24 Stunden warten muss, um die Gase der Flüssigkeit abdunsten zu lassen, andererseits mit der Probepunction meist nicht genügende Mengen erhält, um das Aräometer anwenden zu können. Für diese Fälle hat Runeberg folgende Probe angegeben: Man tropft zu der im Reagenzglas befindlichen Flüssigkeit einige Tropfen Salpetersäure; es entsteht ein nach dem Eiweissgehalt wechselnder Niederschlag; bildet derselbe dichte schwere, zusammenhängende Flocken, so deutet das auf ein Exsudat; bei geringem Nieder-

1) Inaug.-Dissert. Würzburg 1886.

2) Rivist. clin. 1888. No. 4.

3) Inaug.-Diss. Dorpat 1888.

4) Inaug.-Dissert. Dorpat 1892.

5) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 46.

6) Virchow's Archiv. Bd. 73.

7) Ibid. Bd. 131.

8) La riform. med. 1894. No. 63.

9) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 17. 1896.

10) Berliner klin. Wochenschr. 1897.

11) Ibidem.

schlag auf ein Transsudat. In dieser Form kann man die Runeberg'schen Satze immerhin gelten lassen.

Ebensowenig allgemeine Anerkennung konnte sich ein anderes Verfahren erringen, das von Rosenbach und Pohl¹⁾ angegeben wurde; dieselben empfahlen dem Kranken Jodkali zu reichen und nach einiger Zeit die Hohlflussigkeit auf Jod zu untersuchen; letzteres soll im Gegensatz zu Salicylsäure, die in alle Körperflüssigkeiten übertritt, nur in Transsudaten zu finden sein, während es in Exsudate nicht übergeht. Diese Angabe wird von Devoto²⁾, Neutraud³⁾ und Leuchs⁴⁾ entschieden bestritten. Weitere Nachprüfungen scheinen nicht stattgefunden zu haben, trotzdem Rosenbach⁵⁾ den genannten Autoren gegenüber seine Behauptungen mit grosser Bestimmtheit aufrecht erhalten hat.

Mehr Bedeutung für die Differentialdiagnose dürfte der oben beschriebene, durch verdünnte Essigsäure fällbare Körper erlangen. Nach den übereinstimmenden Angaben von Runeberg, Stahelin und Moritz findet derselbe sich in beachtenswerther Menge nur in Exsudaten; in Transsudaten fehlt er entweder ganz oder tritt doch nur sehr spärlich auf; die Probe wird einfach so angestellt, dass man der Flüssigkeit 5 pCt. Essigsäure tropfenweise zusetzt; es entsteht dann in Exsudaten eine starke Trübung, die Anfangs beim Umschütteln wieder verschwindet, jedoch bleibend wird, wenn die Reaction neutral oder schwach sauer geworden ist.

Auch prognostische Schlüsse hat man aus dem Resultat der chemischen Untersuchung geglaubt, ableiten zu können. So wird von Mehu angegeben, dass je grosser der Gehalt eines Exsudates an festen Bestandtheilen, sowie besonders an Fibrin sei, man um so eher darauf rechnen könne, dass das Exsudat nach der Punction nicht recidivire, eine Behauptung, die von Neuenkirchen und Neidert für das specifische Gewicht, von Reuss für den Eiweissgehalt ebenfalls aufgestellt wurde. Es lässt sich nicht leugnen, dass diese Angaben bis zu einem gewissen Grade zutreffen, indes die Erklärung liegt wohl einfach darin, dass reine Exsudate bei kräftigen Kranken, die allerdings durchweg nicht sehr lange zu bestehen pflegen, meist hohes specifisches Gewicht, sowie hohen Gehalt an Trockensubstanz und Eiweiss besitzen. Je kachektischer dagegen der Kranke ist, oder wenn der Fall mit Stauung oder Hydræmie complicirt ist, Fälle, in denen eine Pleuritis meist einen chronischen Verlauf anzunehmen pflegt, um so niedriger fallen die angeführten Daten aus.

Zum Schlusse möge noch das seltene Ereigniss der sogenannten albuminösen Expectoration kurz Besprechung finden. In der Literatur

1) Berliner klin. Wochenschr. 1890 No. 36 u. 37.

2) Centralbl. f. klin. Medicin. Bd. 12. 1891.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 13.

4) Centralbl. f. klin. Medicin. Bd. 11. 1890.

5) Berliner klin. Wochenschr. 1891 und Centralbl. f. klin. Med. Bd. 12. 1891.

sind eine Anzahl — etwa 30 Fälle — beschrieben, in denen im Anschluss an die Thoracocentese nach einem mehr oder weniger langen Stadium des Wohlbefindens des Kranken, plötzlich die Entleerung einer meist profusen Menge eines schaumigen, meist grünlich gelb gefärbten, stark eiweisshaltigen Sputums begann und unter den Zeichen einer heftigen Dyspnoe kürzere oder längere Zeit anhält; in einigen Fällen war die Menge der Flüssigkeit so gross, dass die Kranken in ihrer eigenen Körperflüssigkeit erstickten. Das ausgehustete Sputum hat meist eine solch grosse Aehnlichkeit mit dem Exsudat, dass sich im ersten Augenblick der Gedanke aufdrängt, es habe ein Durchbruch des Exsudates in die Lunge stattgefunden.

Zur Erklärung dieses Ereignisses hat man 4 Theorien aufgestellt:

Nach der ersten entsteht die albuminöse Expectoration dadurch, dass eine Entleerung des in der Pleurahöhle zurückgebliebenen Exsudates durch eine mit der Punctionsnadel oder dem Troicart gesetzte Verletzung der Lunge nach aussen erfolgt.

Nach der zweiten Theorie wird angenommen, dass ein spontaner durch die Thoracocentese und Aspiration beschleunigter Durchbruch in die Lunge stattgefunden hat.

Nach der dritten entsteht sie durch schnelle Resorption des Exsudates in die Lunge. Eine Discussion dieser Theorie erlaubt sich von vorne herein: schon bei normaler Pleura ist eine solch rapide Resorption nie beobachtet, viel weniger ist sie also für die pathologisch verdickte und mit Auflagerungen versehene anzunehmen. Ganz besonders aber ist dagegen anzuführen, dass gegebenen Falls die Flüssigkeitsaufnahme doch nicht in den Bronchialbaum, sondern in die Lymphgefässe erfolgen müsste.

Nach der vierten Theorie endlich handelt es sich einfach um ein acutes Lungenodem, welches in Folge rapider Congestion nach dem Abhören des Exsudatdruckes in den sich entfaltenden und der Circulation wieder zugänglichen Lungenheilen eintritt.

Welche von den drei in Frage kommenden Theorien die wahrscheinlichste ist, darüber hat man einige Male durch den Vergleich der Bestandtheile beider Flüssigkeiten Aufklärung zu finden gesucht. Analysen finden sich nur wenig in der Literatur, sie sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt. Zuzufügen ist derselben noch eine Angabe von Besnier¹⁾, der lediglich mittheilt, dass die Eiweissmenge des Sputum doppelt so gross war als die im Exsudat.

Man findet in der Tabelle theils Uebereinstimmung beider Flüssigkeiten, theils enorme Differenzen. Es ist sehr zu bedauern, dass wir keine Analysen von Lungenodemflüssigkeiten, die doch so leicht zugänglich sind, besitzen; nach den Erfahrungen mit anderen Oedemflüssigkeiten kann man vermuthen, dass ihr specifisches Gewicht, Gehalt an Trockensubstanz und Eiweiss gering sind; es ist das aber ein kernesacs

1) L'Union m^dl. 1873.

| Autor | Spezifisches Gewicht | | Trocken- substanz | | Eiweissgehalt | | Salze | |
|--|----------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| | des Exsu- dates | des spu- tums | des Exsu- dates ‰ | des spu- tums ‰ | des Exsu- dates ‰ | des spu- tums ‰ | des Exsu- dates | des spu- tums |
| Terillon ¹⁾ , Fiecart ²⁾ | — | — | — | — | 1,61 | 1,42 | — | — |
| Darembert und Du- jardin-Beaumetz ³⁾ | 1020 | 1010 | 0,75 | 10,03 | — | 9,36 | — | 0,67 |
| Drivon ⁴⁾ | — | — | 5,47 | 2,31 | — | — | a*) | a) |
| Lahoullenne ⁵⁾ | 1020 | — | 6,5 | 1,65 - 2,47 | an verschiede- nen Tagen | | a) | a) |
| Appel ⁶⁾ a) b) | — | — | 5,66 | 5,66 | 4,66 | 4,98 | 7,5 | 3,53 - 7,8 |
| Riesmann ⁷⁾ | 1021 | 1018 | 6,8 | 5,84 | 4,01 | 3,73 | — | — |
| | | | | | b) | b) | — | — |
| | | | | | 4,5 | 3,5 | — | — |

* Ausserdem im Exsudat 0,058 pCt. Harnstoff, im Sputum 0,236 pCt.

a) In Procenten der Trockensubstanz.

b) Nach Esbach bestimmt.

zwingender Schluss; es wäre auch ganz gut denkbar, dass sich derselbe, wie das ja von Exsudaten und Transsudaten bekannt ist, in verschiedenen Fällen verschieden verhält. Bis zur Aufklärung dieser Verhältnisse muss man die Möglichkeit zugeben, dass es sich bei der expectoration albumineuse bald um Lungenodem, bald um Durchbruch von Exsudatflüssigkeit, oder auch um Complication beider Ereignisse gehandelt hat.

1) De l'expectoration albumineuse apres la thoracocentese. These de Paris. 1873.

2) De la mort subite et rapide apres la thoracocentese. Paris. 1875.

3) L'Union méd. Bd. 15, 1873. No. 73.

4) Lyon méd. 1874.

5) Gaz. hebdom. de méd. 1874.

6) Ueber albuminöse Expectoration im Anschluss an Thoracocentese bei exsudativer Pleuritis. Inaug.-Diss. München. 1897.

7) Albuminous expectoration following thoracocentesis. Amer. Journ. of med. sciences 1902. April.

XV. CAPITEL.

Chemie des Pneumothorax.

Von

P. Clemens.

Die weitaus überwiegende Mehrzahl der Fälle von Pneumothorax ist durch Tuberculose der Lungen bedingt. Biach¹⁾ fand unter 918 Fällen 715, die darauf zurückzuführen waren. Auch kommen die verschiedenen Arten desselben alle bei Lungenschwindsucht zur Beobachtung. Die quantitative Bestimmung der verschiedenen, bei Luftansammlung im Pleuraraum zu findenden Gase liegt ihrer Complicirtheit wegen ausserhalb der gewöhnlichen klinischen Untersuchungsmethoden und die gangbaren Lehrbücher der Diagnostik (z. B. v. Jaksch und Sahli) enthalten keinerlei Angaben darüber. Und doch ist der Werth dieser Feststellungen für die Differentialdiagnose nicht ganz gering, die Kenntniss der Gase wird uns, trotz der Lückenhaftigkeit unseres Wissens auf diesem Gebiete, in mehrfacher Beziehung interessiren.

Meist kommt ja der Pneumothorax durch Eindringen atmosphärischer Luft in den Pleuraraum zu Stande. Die einmal hergestellte Communication zwischen äusserer Luft und Pleuraraum kann erhalten bleiben: offener Pneumothorax — wir werden nicht fehlgehen in der Annahme, dass die Zusammensetzung des Gasgemisches von der der äusseren Luft nicht wesentlich verschieden ist. Oder diese Communication schliesst sich: geschlossener Pneumothorax — hier kann die erstmalig eingedrungene Luft durch Gasaustausch mit der Umgebung mannigfach verändert werden. Weiterhin kann durch Zersetzung eines Exsudates Gas gebildet werden: Pneumothorax sine perforatione. — Die Zusammensetzung der Gase wird über ihre Herkunft Zeugniss ablegen. Und schliesslich fragt sich, ob nicht eine Art artificiellen Pneumothorax dadurch zu Stande kommen kann, dass die Punction eines Exsudates eine

¹⁾ Alois Biach, Zur Aetiologie des Pneumothorax. Wiener med. Wochenschr. 1880. No. 1 ff.

solche Aenderung des Gasdruckes bewirkt, dass die bisher absorbiert gewesenen Gase frei werden.

Beim offenen Pneumothorax werden wir nur die Gase finden, die in der Luft vorhanden sind — und zwar vermuthlich der Zusammensetzung der Expirationsluft sich annähernd. Als Durchschnittswerthe giebt Ewald¹⁾ 2,77 pCt. Kohlensäure, 16,75 pCt. Sauerstoff und 80,5 pCt. Stickstoff. Diese Zahlen sind gewonnen von 3 Fällen, jedoch ist — darin wird man Weil²⁾ beipflichten müssen — in keinem Falle der sichere Nachweis geliefert, dass auch bei Lebzeiten eine offene Communication zwischen Pleurahöhle und der äusseren Luft bestand. Dieser Beweis wäre durch Untersuchung des Gasdruckes zu liefern gewesen — eine solche Untersuchung wurde nicht vorgenommen. Ewald schliesst umgekehrt aus der chemischen Analyse auf eine ausgiebigste Ventilation der Pleurahöhle. In 2 Fällen wurde durch die Krankengeschichte ein offener Pneumothorax „höchst wahrscheinlich gemacht“ — auch das wird uns kaum überzeugen können, dass ein dauernd offener Pneumothorax vorgelegen hat. Bei den ziemlich zahlreichen Untersuchungen aus älterer Zeit³⁾ kann man nirgends ersehen, ob der Pneumothorax offen oder geschlossen war, in dubio ist ja stets der — functionell — geschlossene als der weitaus häufigere wahrscheinlicher. Gleichzeitige Gasanalyse und Druckmessung hat, soweit ich sehe, nur Hoppe-Seyler⁴⁾ in einigen Fällen angestellt: er verzeichnet nirgends zu Beginn der Punction einen Manometerdruck = 0. So bleibt denn schliesslich nur der eine Fall von Ewald, bei dem nach Meinung des Autors die offene Communication durch die Section sicher gestellt war. Ewald⁵⁾ giebt zwar selbst zu, dass das Entweichen von Luft aus der Perforationsstelle beim Einblasen in den Hauptbronchus für diese Frage nichts beweist. Aber nehmen wir an, dass in seinem Falle — es handelt sich um eine Communication mit einem ectatischen Bronchus — der Form und Grösse der Oeffnung nach ein mechanischer Verschluss undenkbar war, so wäre das der einzige, einigermaassen einwandfreie Fall von offenem Pneumothorax, von dem eine Gasanalyse vorliegt: sie ergab 1,76 pCt. CO₂, 18,93 pCt. O und 79,31 pCt. N. Einen weiteren Fall beschrieb neuerdings Meunier⁶⁾, in dem er 1,5 pCt. CO₂ fand. Dann wäre der CO₂-

1) C. A. Ewald, Untersuch. zur Gasometrie der Transsudate des Menschen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1873 u. 76.

2) A. Weil, Zur Lehre vom Pneumothorax. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 29.

3) Siehe Wintrich, Pneumothorax, in Virchow's spec. Pathol. u. Therapie. I. Aufl. 5. Bd. 1. Abth.

4) G. Hoppe-Seyler, Ueber die Zusammensetzung der bei Pneumothorax vorhandenen Gase. Arch. f. klin. Med. Bd. 46. 1890.

5) C. A. Ewald, Ueber ein leichtes Verfahren, den Gasgehalt der Luft eines Pneumothorax und damit das Verhalten der Perforationsöffnung zu bestimmen. Charité-Annalen. II. Jahrg. 1875. Berlin 1877.

6) Henri Meunier, Contribution à l'étude du pneumothorax. Archives générales de médecine. 1895. I. 551.

gehalt noch nicht halb so gross wie in der Expirationsluft (nach Vierordt 3,3 - 3,5 pCt.), was sehr verständlich wäre, da durch eine grosse Oeffnung die Luft ja zum Theil unverändert hindurchstreicht. Von einem anderen Falle, der freilich nur 2 Tage bestand und den Ewald auf Grund der Autopsie — nicht ohne selber Bedenken zu äussern — und der Kohlensäurebestimmung für einen offenen Pneumothorax hält, giebt er als Procentgehalt der Kohlensäure 3,3 an (l. c.). Wir geben zu: es ist möglich, vielleicht im höchsten Grade wahrscheinlich, dass die klinische Deutung dieser Fälle zutrifft, — über eine Gasanalyse eines ganz sicheren Falles von offenem Pneumothorax beim Menschen verfügen wir bisher nicht. — Ich finde nicht einmal eine Analyse der Gase eines experimentell beim Thiere hergestellten.

Bei einem Ventilpneumothorax, der aber nach seiner Schilderung nicht mit unbedingter Sicherheit als solcher anzusprechen ist, verzeichnet Meunier (l. c.) 9 pCt. CO_2 .

Für die Beurtheilung der Veränderung der Gase eines geschlossenen Pneumothorax ohne Exsudat geben uns die zahlreichen experimentellen Studien guten Anhalt. Die Angaben älterer und neuerer Autoren (Wintrich, Démarquay und Leconte¹⁾, Pourrat²⁾, Rodet und Nicolas³⁾, Szupak⁴⁾) stimmen hier gut überein. Sterile Luft, in die Brusthöhle gebracht, wird ja nach Menge, Grösse und Widerstandsfähigkeit des Thieres in verschieden langer Zeit — die Angaben variiren von 1 bis zu 40 Tagen — resorbirt. Interessant ist die Angabe von Wintrich, dass bei künstlicher Anämie die Resorption langsamer vor sich geht, als bei kräftigen, gut genährten Thieren. Der Sauerstoff verschwindet am raschesten. Gleichzeitig wird, anfangs reichlicher, später spärlicher, Kohlensäure ausgeschieden. Der gefundene Gehalt an CO_2 schwankt zwischen Zehnteln eines Procentes und 12 pCt. Schon nach wenigen Minuten zeigt die Kohlensäure eine deutliche Zunahme. Da das Quantum der abgeschiedenen Kohlensäure nicht immer das Quantum des resorbirten Sauerstoffes deckt, so ist oft eine relative Zunahme des Stickstoffes zu verzeichnen, er beträgt 80—88 pCt. Zeitweise war man geneigt, aus diesen Zahlen auf eine Abscheidung von Stickstoff in die Pleurahöhle zu schliessen. Sicher findet eine solche statt, wenn ein anderes reines Gas, z. B. Wasserstoff oder Kohlensäure, in die Pleurahöhle gebracht ist — denn dann findet man stets ein Gemisch von Sauerstoff, Stickstoff und

1) Demarquay, Essai de pneumatologie médicale. Paris 1866. p. 343ff. und eine Anzahl Aufsätze in den Archives générales de médecine. Série V. Tome XIV. sowie Leconte et Demarquay, Mémoire sur les gas de l'hydropneumothorax de l'homme. Comptes rendues des séances de l'académie. 1863. Tome 56. p. 226.

2) Joseph Pourrat, Contribution à l'étude expérimentale du pneumothorax. Thèse de Lyon 1892.

3) Rodet et Nicolas, Sur le pneumothorax expérimental. Archives de physiologie 1892.

4) Szupak, Experimentelle Untersuchungen über die Resorption der Pneumothoraxluft. Abhandl. aus d. medicin. Klinik zu Dorpat. I.-D. 1901.

Kohlensäure. Ob aber auch in atmosphärische Luft hinein noch Stickstoff abgeschieden wird, ist zum mindesten höchst zweifelhaft. Die gefundenen Werthe liegen innerhalb der Fehlergrenzen. Ganz analog werden wir uns die Gasveränderungen bei der ja nicht seltenen Art des Pneumothorax beim Menschen, bei der nur Luft in die vollkommen intacte Pleura eintritt, zu denken haben: eine Gasanalyse eines solchen Falles liegt nicht vor.

In der Mehrzahl der Fälle kommt es ja, weil die Pleura schon gereizt ist, oder weil gleichzeitig mit der Luft entzündungserregende Substanzen eindringen, zur Ausscheidung von Flüssigkeit, oder der Pneumothorax tritt bei schon bestehendem Exsudat ein. Wir verfügen über eine ganze Anzahl von Gasanalysen solcher Fälle von geschlossenem Hydropneumothorax. Wir finden Verschiedenheiten je nach der Art des Exsudates, das ja seinerseits ebenso wie die Pleura in Gasaustausch mit der eingeschlossenen Luft tritt, und scheiden darum für's Erste die Fälle mit eitrigen Exsudate aus. Auch zwischen den eitrigen und den serösen Exsudaten bestehen deutliche Unterschiede der Gasspannung, speciell der Kohlensäurespannung. Ewald findet die Kohlensäurespannung eitriger Exsudate zwischen 15 und 20 Volumprocenten Kohlensäure, die seröser beträgt nach seinen Bestimmungen 7,5–11,5 pCt. Fest steht nach den Untersuchungen von Szapák, dass bei künstlich hergestelltem Seropneumothorax — eine seröse Pleuritis wurde durch Injectionen von Argentum nitricum zu Stande gebracht und dann Luft in den Pleuraraum injicirt — immer Luft resorbiert wird. Die Zeitdauer der Resorption ist proportional der Stärke der Entzündung und der Menge und Stärke der Adhasionen, die sich im Laufe der Entzündung ausgebildet haben. Sie beträgt im Durchschnitt 8–9 Tage. Bis zur Resorption finden offenbar die gleichen Gasveränderungen wie beim reinen Pneumothorax statt. Seropneumothorax kommt ja nicht selten zur Beobachtung, mag nun in der gewöhnlichen Weise an den Pneumothorax die Entwicklung eines serösen Exsudates sich anschliessen¹⁾, oder mag, was ja vorkommen kann²⁾, ein seröses Exsudat perforiren und dadurch zu Lufteintritt Veranlassung geben. Trotz der ziemlich erheblichen Zahl von Fällen von Seropneumothorax, die beschrieben worden sind, verfügen wir nur über eine Gasanalyse eines solchen Falles. Ewald fand in diesem Falle 8,13 pCt. CO_2 , 1,26 pCt. O und 90,61 pCt. N. Der Pneumothorax bestand etwa 8 Tage. Es wäre von Interesse, durch weitere Untersuchungen festzustellen, ob der Kohlensäuregehalt hier stets so niedrig bleibt und ob nicht andere Fälle, speciell solche von längerer Dauer, erheblich andere Werthe geben.

Die Gase des dauernd geschlossenen Pneumothorax mit eitrigen Exsudate sind in einer ganzen Anzahl von Fällen untersucht worden.

1. Senator (l. c.).

2. Sahli, Ueber Perforation seröser pleuritischer Exsudate. Mittheilungen aus Kliniken der Schweiz. Bd. I. S. 7511.

Hier verfügen wir über eine Anzahl von Bestimmungen von Ewald (l. c.), eine von Ewart¹⁾, einige von Hoppe-Seyler (l. c.), bei denen gleichzeitig der Gasdruck bestimmt ist, hierher dürfen wir wohl auch, ohne erheblich fehlzugehen, die in früherer Zeit gemachten Bestimmungen (citirt bei Wintrich) stellen. Ewald fand im Durchschnitt von 6 Fällen 18,13 pCt. Kohlensäure, 2,6 pCt. Sauerstoff und 79,81 pCt. Stickstoff. Die gefundenen Einzelwerthe stimmen gut überein, sie variiren nur um 5 pCt. von einander. Ewart fand in seinem Falle 17,4 pCt. CO₂, 3,5 pCt. O und 79,1 pCt. N, Hoppe-Seyler im Durchschnitt von 8 Analysen bei 3 Fällen 10,2 pCt. CO₂, 1,4 pCt. O und 88,4 pCt. N, wobei ich die Analysen derjenigen Gasportionen, die jeweils am Schluss der Punction bei einem Druck = 0 entnommen waren, weglassen. Ausserdem ist für die Beurtheilung des Unterschiedes zu bemerken, dass es sich in einem Fall um ein „etwas trüb seröses“, im zweiten um ein serös eitriges Exsudat handelte — nur im dritten bestand ein reiner Pyopneumothorax. Ich führe deswegen die einzige Analyse dieses Falles noch gesondert an, sie ergab 20,4 pCt. CO₂, 0,3 pCt. O und 79,3 pCt. N. Wir finden hier also unsere früher schon gewonnene Erfahrung bestätigt, dass die Luft über serösen Exsudaten weniger Kohlensäure enthält, als über eitrigen. Die einigermaassen zuverlässigen Untersuchungen aus früherer Zeit ergaben Kohlensäure 7 bis 16 pCt., Sauerstoff 0—10 pCt., Stickstoff 82—92 pCt. Alle diese Fälle von Pneumothorax bestanden zur Zeit der Gasentnahme schon einige Zeit. Natürlich wird gleich nach seiner Entstehung das Mengenverhältniss seiner Gase dem der äusseren Luft und damit dem des offenen sich nähern, aber auch dann wird die Luft, wenn der eitrige Erguss vorher bestand, sofort einen Theil der darin absorbirten Gase aufnehmen. Ewald beschreibt einen solchen Fall, wo während einer Punction zum Ablassen des Eiters durch Zerreissung der Pleura der Pneumothorax entstand und die Luft sofort durch Heben der Troicartspitze aufgefangen wurde — dass dabei freilich jegliche weitere Berührung der Luft mit der Empyemflüssigkeit vermieden wurde, ist wohl unwahrscheinlich. Es fand sich diese Luft zusammengesetzt aus 6,81 pCt. CO₂, 17,57 pCt. O und 75,6 pCt. N. Noch mehr der atmosphärischen Luft angenäherte Werthe fand Ewald in einem Falle von Pyopneumothorax, dessen Gas er am Tage des Luftetrtritts untersuchen konnte: 2,17 pCt. CO₂, 17,75 pCt. O, 80,06 pCt. N (Mittel aus 2 Analysen). Jedenfalls finden wir nach Ewald (l. c.) schon nach 24—26 Stunden das charakteristische Verhältniss: hohen Kohlensäure-, geringen Sauerstoffgehalt. Der Sauerstoff ist von Ewald nie, dagegen von Davy und Hoppe-Seyler mehrfach vermisst worden: die Gründe für seine völlige Resorption sind nicht mit Sicherheit zu eruiren, weder bestand der Pneumothorax besonders lange, noch war die entzündliche Reizung der Pleura besonders intensiv. Vielleicht ist gerade die weniger schwer geschädigte Pleura geeigneter,

1) Ewart, On Pneumothorax. British Medical Journal. 1889. II. pag. 1098.

ihn völlig aufzunehmen: wenigstens handelte es sich in den beiden Fällen von Hoppe-Seyler nicht um rein eitrige Exsudate und es wird dieses Gas ja auch im Thierversuch von der im übrigen intacten Pleura gelegentlich völlig resorbiert. Der Stickstoffgehalt schwankt zwischen 72 und 91 pCt. Wegen der gelegentlich die der äusseren Luft übersteigenden Werthe verweise ich auf das oben bei der Besprechung der Thierversuche Gesagte. Bei längerem Bestande eines dauernd geschlossenen Pyopneumothorax beträgt also der Kohlensäuregehalt stets über 15 pCt.

Demarquay und Leconte fanden bei aufeinander folgenden Punctionen steigende Sauerstoff- und abnehmende Kohlensäuremengen: durch eine Anfangs verschlossen gewesene Communicationsöffnung trat nachträglich Luft ein. Sie bezeichnen diese Methode als ein unersetzliches Hilfsmittel für die Diagnose einer Communication zwischen Pleura und Lungenluftraum. Sie fanden während einer Punction folgende Werthe zweier Proben, die am Anfang und am Schluss der Punction untersucht wurden.

| | I. | II. |
|-----------------------|--------|--------|
| Sauerstoff | 1,540 | 5,392 |
| Kohlensäure | 10,820 | 8,823 |
| Stickstoff | 87,640 | 85,785 |

Und bei 4 Proben einer zweiten Punction, die 4 Tage darauf stattfand:

| | I. | II. | III. | IV. |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| Sauerstoff | 0,49 | 5,42 | 9,45 | 15,37 |
| Kohlensäure | 11,16 | 9,36 | 7,96 | 1,53 |
| Stickstoff | 88,35 | 85,22 | 82,59 | 83,10 |

Nach 8 Tagen war wieder eine Punction nötig. Vor und nach derselben wurde das Gas untersucht:

| | I. | II. |
|-----------------------|-------|-------|
| Sauerstoff | 0,91 | 18,86 |
| Kohlensäure | 10,55 | 1,88 |
| Stickstoff | 88,54 | 79,26 |

Ganz analoge Befunde hat Hoppe-Seyler erhoben.

So kann man mit Hülfe einer einmaligen Kohlensäurebestimmung das Vorhandensein eines geschlossenen Pneumothorax feststellen — wobei freilich zweifelhaft bleibt, ob der Verschluss rein mechanischer oder organischer Natur ist. Man kann aber auch durch mehrfache Kohlensäurebestimmung Auskunft über Vorhandensein oder Fehlen eines organischen Verschlusses erhalten. Da diese Differentialdiagnose oft von entscheidender Bedeutung ist, so sei eine für die Praxis geeignete Methode, die Ewald anführt, hier wiedergegeben: Man fülle eine gewöhnliche Bürette, deren Ausflussöffnung abgesperrt ist, mit einer gesättigten Salzwasserlösung, schliesse das offene Ende mit dem Daumen, kehre um und fixire

dasselbe in bestimmter Höhe unter dem Spiegel eines mit derselben Salzwasserlösung gefüllten Gefässes. Wenn man nun mit einer, etwa 50 bis 100 cem fassenden Spritze punctirt hat, deren Canüle nur die Dicke einer dünnen Stricknadel zu haben braucht, so kann man die Spitze der Canüle leicht derart schrag unter das Wasser halten, dass sie unter die Oeffnung der Burette zu stehen kommt. Drückt man nun den Stopfen langsam zu, so steigt das Gas in der Burette hoch und man kann an der treilich umgekehrten Theilung der Burette den Stand des Wassers und die ungefähre Menge des Gases ablesen. Nun bringe man schnell ein etwa erbsengrosses Stück kaustischen Kalis unter die untere Buretteöffnung, verschliesse die Burette wieder mit dem Daumen, nehme sie aus dem Wasser, schüttle einige Male tüchtig um und tauche sie wieder in das Salzbad, indem man durch allmähliches Aufrichten der horizontal gehaltenen Burette das Kalistückchen an der Kuppe antrocknen lässt. Sehr schnell wird die Kohlensäure bis auf geringe, bei einem solchen Versuch nicht in Betracht kommende Mengen absorhirt.

Mit der Umwandlung eines eitrigen in ein fauchiges Exsudat treten markante Veränderungen ein: Zunahme der Kohlensäure, entsprechende Abnahme des Stickstoffgehaltes und Auftreten von brennbaren und zum Theil giftigen Gasen: Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, Methan. Ewald beschreibt einen Pyopneumothorax, der am 21., 24. und 31. Tage punctirt wurde und der während dieser Zeit verfauchte, so dass bei der zweiten Punction „eine Tendenz zur Jauchung“ festgestellt wurde, bei der dritten die Verjauchung eine vollständige war. Er fand Kohlensäure 18,09 pCt., 19,34 pCt. und 40,53 pCt., und jeweils bei der ersten und dritten Punction an Sauerstoff 0,65 pCt. und 0,54 pCt., an Stickstoff 81,26 und 58,93 pCt. und bei der letzten Punction ausserdem noch 1 pCt. Schwefelwasserstoff. Auf andere Gase scheint in diesem Falle nicht untersucht worden zu sein. Auch die anderen genannten Gase werden in manchen Fällen leicht frei werden können. Die Analyse der in der Flüssigkeit absorhirten Gase eines anderen Pyopneumothorax potialis ergab ausser Spuren von Schwefelwasserstoff noch 4,3 pCt. Wasserstoff und 6,25 pCt. Grubengas. In einem ähnlichen Falle von putridem Pneumothorax stellte Hoppe-Seyler im Gasgemenge sogar 49 pCt. Kohlensäure und 21,6 pCt. Wasserstoff fest — auf Methan und Schwefelwasserstoff hat er nicht untersucht. In den vielen anderen beschriebenen Fällen ist gelegentlich die Brennbarkeit des Gases constatirt, meistens mit der Nase zur Feststellung seines Charakters angewendet worden — was ja auch für die Diagnose vollkommen genügt.

Die Möglichkeit eines Pneumothorax sine perforatione ist wohl nur von Wengen¹⁾ ganzlich in Abrede gestellt worden; dass er auch ohne Jauchungsprocesse zu Stande kommen kann, wird heute von vielen bestritten. Wintrich äussert sich darüber folgendermassen: „Ob die in sehr seltenen Fällen neben nicht zersetzten Gasen

1) Pr. aust., Du pneumothorax essentiel. These de Paris. 1862.

gutarigen Exsudaten vorgefundenen Gasquantitäten als Entzündungsproducte aufgefasst werden dürfen oder nicht, kann mit Bestimmtheit noch nicht ausgesprochen werden. Etwas Widersinniges liegt nicht in der Annahme einer solchen Möglichkeit, da ja die Gasentwicklung mittelst der Pleura aus dem Blut stattfinden konnte.* Eine solche Entstehung des „Pneumothorax essential“ durch Secretion von Gas durch die Lymphspalten der Pleura pulmonalis spielt namentlich in der französischen Literatur eine grosse Rolle¹⁾. Ueberblicken wir das vorhandene casuistische Material. Boisseau²⁾ berichtet neben vier Fällen von fäulendem Pneumothorax über vier andere, in denen das ante oder post mortem entleerte Gas geruchlos war. Auch Jaccoud³⁾ beschreibt einen solchen Fall, in dem die Gase geruchlos und nicht brennbar waren, dagegen der Athem des Kranken schon 24 Stunden vor dem Tode Cadavergeruch hatte. Weitere derartige Fälle finde ich nicht verzeichnet. Solchen Berichten gegenüber lassen unsere heutigen pathologischen Begriffe nur zwei Möglichkeiten zu: bei den Fällen ohne Exsudat ist offenbar eine kleine, vielleicht inzwischen verklebte Perforationsöffnung übersehen worden; bei den Fällen mit Exsudat dürfte, soweit jede Möglichkeit einer Perforation ausgeschlossen, aus diesem, wahrscheinlich stets durch gasbildende Bacterien, Gas entwickelt sein. Ewald hat, um die Frage der Gasbildung aus rein eitrigen Exsudaten zu entscheiden, dieselben in Brutschrank spontaner Zersetzung überlassen — mit völlig negativem Resultat. Nur durch Luftzutritt konnte er leicht faulige Zersetzung und damit Gasbildung hervorrufen. Durch diese Experimente ward die Möglichkeit eines nicht-fäulenden Pneumothorax nicht bestritten. Heyse⁴⁾ erzielte experimentell durch Injection gasbildender Bacterien einen Pyopneumothorax ohne Fäulniss und Jauchungsprocesse. Jedenfalls wäre zu wünschen, dass jeder Fall, der anscheinend in diese Kategorie gehört, chemisch, bacteriologisch und pathologisch-anatomisch gründlich untersucht wird.

Dagegen ist das Vorkommen eines jauchigen Pneumothorax sine perforatione wohl nicht in Zweifel zu ziehen. Wir kennen Gasphlegmonen⁵⁾, wir kennen anaerobe und aerobe Bacterien⁶⁾ genug, um uns Gasbildung durch eigenartige bacterielle Zersetzung eines pleuritischen

1) Cf. Laennec, *Traité de l'auscultation*.

2) Boisseau, *Du pneumothorax sans perforation*. *Archives générales de med.* Juillet 1867.

3) Jaccoud, *Histoire et critique du pneumothorax sans perforation*. *Gaz. hebdom.* 1864. No. 5 u. 6.

4) Heyse, *Ueber Pneumaturie und pathologische Gasbildung im thierischen Organismus*. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. XXIV. S. 130.

5) F. Frankel, *Ueber Gasphlegmonen*. Hamburg 1893 und *Centralbl. f. Bacteriol.* Bd. XIII. No. 1.

6) Vgl. dazu: Petri und Maassen, *Beiträge zur Biologie der krankheits-erregenden Bacterien*, insbesondere über die Bildung von Schwefelwasserstoff durch dieselben. *Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamte*. VIII. S. 319 u. 400.

Exsudates zu erklären. So sprechen sich denn auch fast alle Autoren, ich nenne nur Wintrich (l. c.), Biermer¹⁾, Senator²⁾, O. Rosenbach³⁾, Jaccoud (l. c.) für diese Möglichkeit aus. Boisseau berichtet, wie oben erwähnt, über vier solche Fälle, Friedreich⁴⁾, Kussmaul⁵⁾, Rosenthal⁶⁾, Wunderlich⁷⁾, Jürgensen⁸⁾, beschreiben Fälle von „Pneumothorax aus inneren Ursachen,“ deren Entstehung sie nur auf eine „Gasentbindung aus dem verjauchenden pleuritischen Ergüsse“ zurückführen können. Und schliesslich haben in neuester Zeit Levy⁹⁾, May und Gebhard¹⁰⁾ und Struppler¹¹⁾ Fälle veröffentlicht, bei denen sie die Erreger der Gasbildung isolirt haben. So lässt sich denn heute das Vorkommen eines essentiellen Pneumothorax nicht mehr leugnen, nachdem wir auch über seine Herkunft Klarheit gewonnen haben. In den drei genannten Fällen hat man gasbildende Bakterien als Erreger nachgewiesen — man wird abwarten müssen, ob man in allen weiteren Fällen solche finden wird, da man jauchige Exsudate vielfach frei von Bakterien gefunden hat¹²⁾. Man hat diese Art Pneumothorax „zymotisch“ benannt, ein Name, der bisher sogar zu Recht bestehen könnte, wenn man darunter das Vorhandensein eines lebenden Gährungserregers begreift.

Wir wissen aus den Feststellungen der Bacteriologen, dass ausser den Anaëroben und den Fäulniserregern unter gewissen Umständen alle pathogenen Bakterien, speciell auch die Strepto-, Staphylo- und Pneumococcen, ja selbst die Tuberkelbacillen Wasserstoff und Schwefelwasserstoff bilden können. Ob sie auch, allein oder in Combination mit anderen, in der krankhaft veränderten, menschlichen Pleurahöhle Gase produciren

1) A. Biermer, Ueber Pneumothorax. Schweizerische Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. II. 1863. S. 101.

2) H. Senator, Zur Kenntniss und Behandlung des Pneumothorax. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 2. 1881.

3) O. Rosenbach, Die Erkrankungen des Brustfells. Nothnagel's Specielle Pathol. u. Ther. Wien 1899.

4) N. Friedreich, Krankheiten des Herzens in Virchow's Spec. Pathol. und Ther. 1867. II. Aufl. Bd. V. 2. Abth. S. 135f.

5) Adolf Kussmaul, 16 Beobachtungen von Thoracocentese bei Pleuritis, Empyem und Pyopneumothorax. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 4. S. 1.

6) Rosenthal, Zur Casuistik und Heilungsgeschichte des Pneumothorax. Wiener Medicinalhalle III. 1862. 4, 5, 8.

7) Wunderlich, Handbuch der Pathologie und Therapie. Bd. III. S. 519.

8) Theodor Jürgensen, Luft im Blute. Klinisches und Experimentelles. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 41. S. 569. 1887.

9) E. Levy, Ueber den Pneumothorax ohne Perforation. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXV. S. 335.

10) R. May und Ad. Gebhard, Ueber Pneumothorax durch gasbildende Bakterien. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 61.

11) Theodor Struppler, Ueber Pyopneumothorax acutissimus bei incarcerirter Zwerchfellshernie. Münchener med. Wochenschr. 1902. S. 618.

12) M. Jakowski, Zur Aetiologie der Brustfellentzündung. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XXII. S. 23.

können, ist recht fraglich. Thatsächlich hat man dort in solchen Fällen nur einige wenige dieser Bakterien gefunden, doch ist die Zahl der untersuchten Fälle ja auch bisher nur eine ganz geringe. In den jauchigen Exsudaten hat man Staphylo- und Streptococcen und dann die Fäulniserreger, vor allem *Proteus*¹⁾, gefunden. Die Befunde in unseren drei Fällen von zymotischem Pneumothorax waren folgende: Levy, in dessen Fall es sich um eine primär tuberculöse Pleuritis handelte, fand die anaëroben Bacillen, die er sowohl wie Fränkel in Gasphlegmonen gefunden hatten. May und Gebhard constatirten intra vitam Diplococcen, post mortem Colibacillen und Staphylococcen. In dem Fall von Struppler kam man in Folge des raschen Verlaufs nicht zu einer bacteriologischen Untersuchung, die Art der Entstehung — durch eine incarcerirte Zwerchfellshernie — legt die Vermutung nahe, dass auch hier Bakterien der Coligruppe eine Rolle gespielt haben. Es müssen wohl immer ganz besondere und seltene Vorbedingungen erfüllt sein, damit es im Thorax zu einer solchen Gasbildung kommen kann; im Thierversuch ist es nur einmal gelungen, durch aërobe Bakterien Gasbildung hervorzurufen (conf. oben). Ausserdem vergähren diese Bakterien sämtlich keine reinen Zuckerlösungen — ein Argument, dass gegen Boisseau's Beobachtungen von geruchlosem idiopathischem Pneumothorax in die Wagschale fällt. Die minimalen, in Exsudaten vorkommenden Zuckermengen²⁾ würden ja auch nicht zur Bildung irgendwie in Betracht kommender Gasquantitäten genügen. Dagegen kommt die Gasbildung sehr gut in völlig zuckerfreien Eiweiss- resp. Peptonlösungen zu Stande und bei deren Verjähung werden ja wohl stets riechende und brennbare Gase gebildet. Entsteht in einem Empyem einmal Gas, so sind die Bedingungen für den Austritt und die Ansammlung im Pleuraraum ja zweifellos günstig: Der wenigstens anfangs negative Druck befördert den Austritt, die Verdickung der Serosa verhindert die Resorption. Leider giebt keiner der genannten Autoren eine quantitative Gasanalyse. Qualitativ fand May: reichlich Kohlensäure (ca. 20 Vol. pCt.), Spuren von Sauerstoff, Stickstoff, Wasserstoff, kein Ammoniak, Methan, Kohlenoxyd. Auf Schwefelwasserstoff scheint nicht untersucht worden zu sein. Bei Mittheilungen über weitere Fälle wäre jedenfalls eine solche, sowie Druckmessung und genaueste bacteriologische Untersuchung, mit besonderer Berücksichtigung auch der Anaëroben, höchst erwünscht. Dass ganz analoge und für derartige Untersuchungen ebenso geeignete Fälle von Pneumopericard vorkommen, sei nebenbei erwähnt (cf. Friedreich und Demarquay [l. c.]).

Schliesslich fragt sich, ob nicht bei Entleerung der Pleurahöhle mittelst der Saugspritze ohne Luft Eintritt der Druck im Innern derselben bis zu dem Grade sinken kann, dass die in der zurückbleibenden Flüssig-

1) Klemperer-Levy, Klinische Bacteriologie. Berlin 1894.

2) Vgl. Pickardt, Zur Kenntniss der Chemie pathologischer Ergüsse. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 39.

keit gelösten oder locker gebundenen Gase frei werden. Die Bedingungen dafür werden zwar — darin wird man Senator und Rosenbach beistimmen müssen — nur sehr selten gegeben sein. Doch wird man die Möglichkeit eines solchen Pneumothorax ex vacuo, besonders bei mangelhafter Nachgiebigkeit der Lunge, nicht in Abrede stellen können (cf. Weil l. c. S. 370). Zwei Fälle, die man so deuten kann, aber wohl nicht so deuten muss, beschreibt Bucquoy¹⁾, einen mit einer purulenten, den andern mit einer gewöhnlichen Pleuritis. Doch können wir gerade gegen den letzteren lebhafte Bedenken nicht unterdrücken. Der von Biermer (l. c.) beschriebene Fall von H₂S-haltigem Pneumothorax, der nach der Punction eines jauchigen Exsudates auftrat, wäre ebenfalls so zu deuten, wenn nicht etwa auch hier Lufteintritt durch die Canüle oder durch die Lunge stattgefunden hat. — Leider mangelt für alle diese Fälle Analysen der in der Pleura gefundenen Gase.

1) Bucquoy, Du pneumothorax sans communication de la plèvre avec l'air extérieur, consecutiv à la thoracocentèse par aspiration. Gaz. hebd. 1879. No. 50.

XVI. CAPITEL.

Chemie der therapeutischen Einwirkungen.

A. Klima.

Von

H. von Schrötter.

Schon seit mehreren Jahren trug ich mich mit der Absicht, die klimatischen Fragen sichtlich und ordnend zu bearbeiten, um einmal die wesentlichsten Gesichtspunkte klarzustellen, welche bei der Klimatherapie der Phthise in Betracht kommen. Denn es lässt sich, wenn man die enorme Fülle bezuglicher Arbeiten durchmustert, nicht leugnen, dass nicht immer mit der nothwendigen Objectivität bei Beurtheilung der therapeutischen Efficace vorgegangen wurde und Gesichtspunkte aufrechterhalten, beziehungsweise betont werden, denen bei näherer Prüfung keineswegs die ihnen zugesprochene Tragweite zukommt.

Ich dachte nun in diesem Buche auf den Gegenstand ausführlich einzugehen. Aeusserer Gründe, insbesondere aber die dringende Beschäftigung mit anderen Fragen nothigen mich jedoch, von diesem Plane Abstand zu nehmen und mich streng an das mir vorgeschriebene Thema zu halten, indem ich dasjenige mittheile, was wir in chemisch-physiologischer Richtung über die Wirkung des Klimas auf den Organismus des Tuberculösen wissen.

In diesem Sinne ist mein Thema nicht nur ein bedeutend engeres, sondern auch nach dem Stande der Dinge ein sehr begrenztes geworden, denn es kann, wie auch schon von anderer Seite aufrichtig bemerkt wurde, nicht in Abrede gestellt werden, dass trotz der vielen Publicationen umfassende wissenschaftliche Untersuchungen, mit Ausnahme über einzelne Fragen — wie Verhalten der Baufkörperchen, der Körpertemperatur — über den Stoffwechsel des Phthisikers unter den verschiedenen klimatischen Bedingungen nicht angestellt wurden. Allerdings fehlten auch derartige Untersuchungen über das Verhalten des gesunden Organismus noch bis vor Kurzem, erst von Mosso, Lowy und Zuntz,

H. v. Schrötter u. A. wurde in systematischer Weise das Studium der Wirkung der Höhenluft, in allerjüngster Zeit von Robin und Binet jenes des Küstenklimas in Angriff genommen. Nur die letztgenannten Forscher haben, und darin liegt ein grosses Verdienst, die Klimatologie der Tuberculose in chemisch-physiologischer Richtung zu studiren begonnen.

In der über die klimatische Behandlung der Lungentuberculose vorliegenden, grossen Literatur wurde im Allgemeinen der Weg eingeschlagen, dass man, nach ausführlicher Schilderung der Charaktere der betreffenden Klimate die Wirkung der einzelnen Componenten auf den Organismus besprochen hat.

In Anlehnung an die Werke von Hann, v. Bebbber, Renk, Assmann, sowie unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der meteorologischen Stationen der verschiedenen Kurorte hat die Charakteristik der therapeutisch in Betracht kommenden Klimate eine derartig erschöpfende Beschreibung gefunden, dass die Eigenschaften derselben als bekannt vorausgesetzt werden können. Auch über die Wirkung der einzelnen klimatischen Factoren auf die Körperfunktionen liegen vielfach übereinstimmende und meist sehr conform geschilderte Angaben vor, so dass ich, wenn ich mich darauf ausführlicher einlassen würde, ebenfalls Wiederholungen schon vielfach zusammengestellten Materials vorbringen müsste. Hierzu kommt, dass die genaue Kenntniss der einzelnen Factoren zwar Rückschlüsse auf den Gesamt-Effect jenes Klimas gestattete, in welchem sich dieselben unter stärkerem Hervortreten der einen oder anderen Componente vertreten finden, richtiger aber erscheint es, wie angedeutet, an Ort und Stelle selbst zu beobachten und die Befunde unter Berücksichtigung der Veränderung der gesammten Lebensbedingungen, denen der Kranke in seiner neuen Umgebung ausgesetzt ist, zu beleuchten. Hat ja, um ein Beispiel anzuführen, gerade die Befolgung dieses Weges für das Verhalten in hohen Gebirgsregionen gezeigt, wie irrig es wäre, die Befunde im pneumatischen Cabinet, wobei die Luftverdünnung allein wirksam ist, mit dem Verhalten unseres Körpers in der Natur vergleichen zu wollen.

So deutlich auch die Veränderungen sein können, welche man nach längerem erfolgreichen Aufenthalte in einem klimatischen Curorte wahrnimmt, die bedeutende Gewichtszunahme, das blühende Aussehen etc., so gering ist die Wirkung vieler der in Betracht kommenden Factoren, wenn wir dieselben in ihren Effecten auf den Organismus einzeln der Messung unterziehen. Denn während man früher geringen Veränderungen, — es gilt dies insbesondere auch von den Schwankungen des Luftdruckes — eingreifende Wirkungen auf den Körper zugeschrieben hat, so haben uns gerade neuere Untersuchungen gelehrt, dass der Organismus innerhalb weiter Grenzen von Veränderungen des Barometers unabhängig ist und die vitalen Functionen in gewohnter Weise ablaufen. Ein viel grösserer Einfluss wird eher den anderen Momenten, Temperatur, Sonnenwärme, Licht, zuzusprechen sein, da deren Effecte, sich summirend, eine deutliche Reaction auch schon innerhalb solcher Grenzen hervorbringen, die

bezüglich einer Wirkung des Luftdruckes, beziehungsweise geänderter Sauerstoffspannung nicht in Frage kommen, aber gerade für die Phthiseotherapie von Bedeutung sind. Ihr jeweiliger Einfluss erhält eine besondere Färbung durch das Hervorstechen der einen oder anderen Componente und hängt weiter insbesondere von der Art und Weise ab, wie sich die betreffenden Personen in ihrer neuen Umgebung bethätigen. Der vermehrte Aufenthalt in der frischen, keim- und staubfreien Luft, sei sie nun See-, Wüsten- oder Gebirgsluft, die gebesserte Ernährung, die zweckmässige Ruhe- und Bewegungskur wird häufig an sich schon einen grösseren Einfluss auf den Stoffumsatz hervorbringen als der Umstand, dass in einem Falle die Höhenluft eine bessere Wärmeregulirung gestattet oder in einem anderen die Sonne in Folge des verminderten Dampfgehaltes der Athmosphäre mehr in den Vordergrund tritt.

Trotzdem dürfen die den einzelnen Klimaten zukommenden Characteristica nicht vernachlässigt werden. Ihre praktische Verwendung ist aber auch heute noch mehr auf Erfahrung, als auf die Ergebnisse einer gleich gerichteten wissenschaftlichen Forschung gestützt.

Ich möchte, bevor ich auf das spärliche Material über den biochemischen Einfluss des Klimas bei Tuberculose zu sprechen komme, im Folgenden nur noch auf die Wirkung der wichtigsten **klimatischen Factoren** in aller Kürze eingehen, ohne mich mit der Definition des Höhen-, Binnen-, Wüsten-, Küsten- und Insel-Klimas zu befassen.

Luftdruck. Da die Vorstellungen über die Bedeutung von Veränderungen des Luftdruckes noch immer nicht vollständig geklärt erscheinen, indem man vielfach Anschauungen begegnet, nach welchen Schwankungen desselben schon auf rein mechanischem Wege ein Einfluss auf Athmung und Circulation zugesprochen wurde, so möchte ich einige Sätze schärfer hervorheben.

Vor Allem muss betont werden, dass bei Veränderungen des äusseren Barometerstandes die Druckdifferenzen in unserem Körper beziehungsweise im Gefässsysteme keine anderen sind, wie unter den gewohnten Bedingungen und demgemäss bei Abnahme des Luftdruckes kein Abströmen des Blutes gegen die Peripherie oder gegen die pulmonale Oberfläche statthat. Von einer Veränderung der Lungenstellung (v. Liebig) und einer dadurch geänderten Inanspruchnahme der Athemmusculatur kann bei Wechsel des äusseren Atmosphärendruckes nicht die Rede sein. Auch der intrapleurale Druck erfährt durch Schwankungen der äusseren Atmosphäre keine Veränderung. Wohl aber wird die Dauer der Expiration in Folge complicirter, hier nicht weiter zu erörternder physikalischer Vorgänge und zwar bei Verminderung des Druckes verkürzt werden. Auch der maximale Expirationsdruck (Person) erfährt nach R. du Bois-Reymond eine Aenderung, welches Verhalten aber ebenfalls nur theoretisches Interesse beansprucht. Nach dem Gesagten kann, um diesen Punkt definitiv zu erledigen, das Auftreten von Hämoptoë mit Schwankungen des Barometers nicht in Zusammenhang gebracht werden. Wurde ja doch vielfach angegeben, dass durch die Abnahme

des Luftdruckes Lungenblutungen im Gebirge häufiger eintreten und die Höhe demgemäss bei Neigung zu Hamoptoe eine Contraindicat ion bilden würde. Nicht die Veränderung des Druckes, wohl aber starke Winde, forcirte Bewegung, brusker Temperaturabfall können den Eintritt dieses Symptomes hervorrufen. Uebrigens hat ja die Erfahrung von Höhen-Sanatorien Spengler u. A. gezeigt, dass die Hamoptoe daselbst nicht häufiger zu beobachten ist, als in anderen Lagen, bezw. dass sie sogar abnehmen soll. Beiläufig sei an dieser Stelle noch bemerkt, dass dem Gebrauche der pneumatischen Kammer nach dem oben Gesagten aus rein mechanischen Gründen eine ungleich geringere Wirkung zukommt, als den sogenannten transportablen Apparaten zur Respiration unter geändertem Druck. Unter Anderen hat Vos in Nizza dieselben in letzter Zeit wieder verbessert.

Sauerstoffspannung. Die Veränderungen dieses den Ablauf der vitalen Functionen so wesentlich beherrschenden Factors ist bezüglich der für die praktische Therapie bisher in Betracht kommenden Höhen von viel untergeordneterer Bedeutung als man vorher anzunehmen gewohnt war. Denn diese liegen wie etwa Davos nur ca. $\frac{1}{5}$ geringerem O-Gehalte als in der Ebene, weit unter jener Grenze, bei welcher die mit der Verminderung des Barometerdruckes einhergehende Abnahme der O-Spannung die Vorgänge des Gasaustausches und das „interne Klima“ der Zellen, den Zustand der Säfte in einschneidender Weise zu beeinflussen beginnt.

Die Frage nach den Dissociationsverhältnissen des Sauerstoff-hämoglobins tritt erst bei Höhen von ca. 4000 m in den Vordergrund. Und selbst rücksichtlich dieser müssen die beobachteten Veränderungen des Gaswechsels auch auf den gleichzeitigen Einfluss der anderen meteorologischen Factors, Temperatur, Licht etc. bezogen werden.

Eine Erscheinung des Höhenklimas möge hier etwas ausführlicher heraufgeführt werden, da man dieselbe ganz besonders mit der Abnahme der Sauerstoffspannung in der Atmosphäre zusammengebracht hat. Die Vermehrung der rothen Blutkörperchen wurde ja als eine der feinsten Adaptionserscheinungen unseres Körpers an die Höhenluft aufgefasst. Thatsache ist, dass die Eingeborenen hoher Gebirgsgegenden (Südamerika) eine bedeutend höhere Blutkörperchenzahl (6.5 bis 8 Mld. ro. Erythrocyten) besitzen als die Menschen in unserer Meereshöhe und heute wohl als feststehend zu betrachten, dass Personen, die in solche Gegenden gelangen, nach und zwar verschieden langer Zeit eine hochgradige absolute Vermehrung derselben aufweisen. Die Richtigkeit dieser zuerst von Kraut gemachten Entdeckung kann auch nach anderer Meinung heute nicht mehr zweifelhaft sein. Zusammen mit der Vermehrung des Hämoglobins stellt dieselbe eine Reactionerscheinung dar, welche uns die Acclimatisation, die Fähigkeit einer Gewöhnung an die Rarefaction der Luft verständlich macht, und in der wir für unsere Höhen einen Schutz gegen die chronischen Schädigungen des Organismus erblicken können. Für solche Erörterungen ist das Phänomen zweifel-

durch die Verminderung der Sauerstoffspannung der Atmosphäre zu erklären, und kann als durch einen specifischen Reiz derselben auf das Knochenmark hervorgerufen aufgefasst werden. Für geringere Höhen, insbesondere aber für jene Vermehrung, welche in Höhen von 1000 bis 2000 m beobachtet wird, kann der genannte Factor allein nicht in Betracht kommen und es schien trotz der grossen Zahl einschlägiger Arbeiten selbst noch bis vor kurzem zweifelhaft, ob man es hier thatsächlich mit einer absoluten Zunahme der rothen Blutkörperchen zu thun habe. Heute darf wohl in kritischer Betrachtung aller Untersuchungen und mit Rücksicht auf die neuesten Forschungen angenommen werden, dass die Höhenluft thatsächlich die Blutbildung fördert und Vermehrung der Erythrocyten, Zunahme des Hämoglobins und Steigerung des specifischen Gewichtes zurecht bestehen. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass an dem Zustandekommen dieses Phänomens auch die anderen meteorologischen Factoren Antheil besitzen und die Vermehrung nicht immer eine absolute ist. Man wird zu unterscheiden haben, inwieweit es sich bloss um transitorische Wirkungen in der Art einer Erythrocytaxis, wie ich die rasche Vermehrung der Blutkörperchen nach kurz dauerndem Aufenthalte bezeichnen möchte und inwieweit es sich um wahre Neubildung handelt.

Es würde mich zu weit führen auf alle hier in Betracht kommenden Momente einzugehen; ich habe ja bereits wiederholt zu der Frage Stellung genommen¹⁾. Ich will nur wegen der angewendeten Methodik

Verblutenlassen der Versuchsthiere und Bestimmung des Gesamthämoglobins die Arbeiten von Suter, Jaquet und Lowy erwähnen, welche sich bezuglich der Frage in positivem Sinne geäussert haben; auch van Voornveld spricht sich in einer ungst erschienenen Arbeit nach seinen in Davos angestellten Untersuchungen am Menschen dahin aus, dass eine wahre Neubildung der Erythrocyten statt habe. Abderhalden kommt jedoch nach seinen eingehenden Forschungen in St. Moritz zu dem Schlusse, dass die Zunahme der rothen Blutkörperchen und des Hämoglobins nur eine relative ist und sich durch eine Verkleinerung des gesammten Blutvolumens, verursacht durch die die Gefässe treffenden Reize erkläre.

Wie bereits gesagt, werden wir in Uebereinstimmung mit der von den Franzosen seit jeher vertretenen Anschauung für bestimmte Höhenlagen an dem Bestehen einer realen Steigerung der Blutkörperchenzahl festhalten, welche den Gasaustausch fördert und beschleunigt; unter anderen Umständen wird es sich aber vielfach nur um relative Verschiebungen handeln. Auch sind wir der Meinung, dass das Phänomen nicht allein Folge des Hochgebirgsklimas ist, sondern auch durch die Verbesserung des Allgemeinzustandes bei reichlichem Luftgenusse in niedrigen Lagen eintreten kann. So konnte in Ferencolomen, ich meine nur die schon vor mehreren Jahren angestellten Untersuchungen v. Weiss-

1) Vergl. u. A. Wiener med. Wochenschr. No. 27—29, 1902.

mayr's in dem von L. v. Schrötter gegründeten Ferienhorte in Steg, Zunahme der Erythrocyten und der Hämoglobinwerthe nach 8wöchentlichem Aufenthalte festgestellt werden. Wettendorf hat dasselbe am Meere beobachtet.

Jedenfalls hat das Studium des Blutes viel deutlichere und nachhaltigere Veränderungen ergeben, als sie die Untersuchung der Function anderer Organe gezeigt hat. Denn die im Einzelnen nachweisbaren Wirkungen auf den Athmungs- und Circulationsapparat sind, wenn es sich nicht um bedeutende Meeresehebungen handelt, ebenso wie das Reactionsvermögen gegenüber gesteigerten Anforderungen meist blos vorübergehender Natur.

Der Einfluss auf die Haematopoëse ist aber nicht blos für den gesunden, sondern auch für den tuberculös Erkrankten nachgewiesen. sei es, dass die Zahl der rothen Blutkörperchen, wie dies auch häufig trotz ausgesprochen anaemischen Aussehens der Kranken vorkommt, ursprünglich eine normale oder, wie dies ja ebenfalls feststeht (Grawitz u. A.), eine verminderte war. Wir werden die Vermehrung der Erythrocyten und die Zunahme des Haemoglobins, die Vergrösserung der „surface oxygenophore“ wohl als einen Heilfactor bei der klimatischen Behandlung in Rechnung ziehen dürfen.

Wegen der Empfehlung von Sauerstoffinhalationen als Heilmittel bei Lungentuberculose möchte ich hier nur anhangsweise erwähnen, dass, wie heute feststeht, eine Steigerung der Oxydationsprocesse dadurch nicht erreicht werden kann und die Muskelkraft nicht beeinflusst wird.

Temperatur. Schwankungen dieser, insbesondere stärkere Kältegrade haben eine sehr eingreifende Wirkung. Die gesteigerte Wärmeabgabe setzt die chemische Wärmeregulirung in Thätigkeit und erhöht den Gasaustausch. In diesem Sinne wirken auch kalte Bäder: wie schon Röhrig und Zuntz, später auch A. Löwy sowie Johanssen gezeigt haben, erhöht der Kältereiz durch die unwillkürlich erfolgende Muskelaction den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung. Meerbäder sollen in Folge der gleichzeitigen Wirkung des Wellenschlages keinen so eingreifenden Einfluss besitzen. Die Hydrotherapie, in milder Form angewendet, kann für die Wärmeregulirung und den Stoffumsatz des Phthisikers in zweckmässiger Weise ausgebeutet werden; hierzu kommt, worauf manche Gewicht legen, dass durch die Bäder auch Leukocytose angeregt wird. Der methodische Gebrauch derselben wird, was schon Mosso hervorhebt, in gleicher Weise wie eine Höheneur wirken können.

Ausser der Lufttemperatur kommt der Wärmestrahlung wesentliche Bedeutung zu, und es ist die Beachtung der actinometrischen Differenzen von Wichtigkeit. Vermag ja doch die im Gebirge so intensive Sonnenstrahlung gewissermaassen compensirend dem Wärmeverluste durch die Kälte der Umgebungsluft entgegenzuwirken. Sie beeinflusst den Zustand der Haut und regt die Circulation in den Hautgefässen an.

Die Abgabe der Körperwärme durch Leitung und Strahlung ist im Gebirge erleichtert, wodurch die in Folge Steigarbeit geleistete Wärme-production besser ausgeglichen werden kann. Dass der Höhe ein anti-pyretischer Effect beim Phthisiker zukommt, wie Wolff-Immermann behauptet hat, ist durch Meissen widerlegt worden.

Wasserdampf. Die Trockenheit, wie sie ausser im Gebirge auch für Wüstenklima in Betracht kommt, steigert die Hautausdünstung und bildet ebenfalls ein werthvolles Mittel gegen Wärmestauung. In dieser Weise wirkt sie vermindern auf die beim Tuberculösen gesteigerte Transpiration, was ich des Näheren in einem anderen Abschnitte dieses Buches, vergl. S. 387, auseinandergesetzt habe. Trockenheit der Luft lässt auch die niederen Temperaturen leichter ertragen. Auf den Wasser- und Wärmeverlust, welchen die Lunge bei Schwankungen der Feuchtigkeit und Temperatur in den verschiedenen Curorten erleidet, ist A. F. Hoffmann rechnerisch eingegangen. Feuchtigkeit der Atmosphäre, nasskaltes Wetter, reichliche Nebelbildung wirken ungünstig, ebenso ist feuchte warme Luft nicht nur in Folge Behinderung der Wärmeregulirung, sondern auch dadurch schädlich, dass sie den Gasaustausch wesentlich steigert. Robin und Binet untersagen daher dem Tuberculösen den Aufenthalt in solchen Klimaten nachdrücklichst. Von Wichtigkeit ist Trockenheit des Bodens. Die Schneedecke wirkt günstig, indem sie die Bildung localer Winde hindert. Dass der Salzgehalt der Küstenluft einen nachweisbaren Einfluss auf die Athmung hat, ist kaum anzunehmen; eine bezügliche Prüfung wäre leicht durch Zerstäubung von Meerwasser in einem Inhalatorium und gleichzeitige Controlle der Athmung anzustellen¹⁾.

Wind. In mässigem Grade wird dieser durch Steigerung der Wärmeabgabe namentlich bei körperlicher Bethätigung vortheilhaft; starker Wind jedoch durch Steigerung dieses Effectes, weiteres aber auch rein mechanisch von Schaden sein. Der warme, trockene Föhn steigert die Wasserverdunstung wesentlich und wirkt oft im hohen Grade deprimirend auf das Nervensystem. Ob durch die angegebenen Eigenschaften allein oder vielleicht in Folge der damit einhergehenden Veränderung des elektrischen Zustandes der Atmosphäre, wie Czermak und v. Bezold vermuthen, mag vorläufig dahingestellt bleiben.

Insolation. Die Wärmestrahlung ist schon berührt worden: ein mächtiger Einfluss kommt aber dem Lichte zu. Die Intensität desselben, namentlich der Reichthum an den, wie es scheint, physiologisch hauptsächlich wirksamen ultravioletten Strahlen ist in Klimaten, deren Atmosphäre arm an Wasserdampf ist, mächtig gesteigert; an der Küste erfährt die Insolation überdies noch durch Reflexion einen Zuwachs. Die vielfachen Effecte der Belichtung sind erst in den letzten Jahren eingehend studirt worden; sie wirken theils direct, durch Beeinflussung der Haut und Hautgefässe, theils indirect, am Wege der Vasomotoren auf den

1) Ich bin eben bei Prüfung eines neuen Inhalationsverfahrens mit solchen Untersuchungen beschäftigt.

gesamten Kreislaut und reflectorisch auf den gesamten Nervenapparat und die Atmung. Nar Budingen hat sich in einer jüngst erschienenen Arbeit gegen einen reflectorischen Einfluss des Lichtes am Wege der Nervenbahnen ausgesprochen. Welche Antheile der Wirkung auf Rechnung des durch die Lichtabsorption seitens des Haemoglobins erfolgenden Energiezuwachses kommt, kann vorläufig nicht präcisirt werden. Bezüglich des Abfalles vitaler Functionen interessirt uns der Einfluss der Insolation namentlich in seiner Wirkung auf die Respiration. Schon Pflüger, Speck haben denselben nachgewiesen. H. v. Schrotter und N. Zuntz mussten die langsame und stete Steigerung der Erregung des Athmencentrums bei ihren Ballonfahrten mit grosser Wahrscheinlichkeit auf den so mächtigen Lichtreiz beziehen. Welchem Gebiete des Spectrum derselbe des Genaueren zuzuschreiben ist, ist derzeit noch nicht sprechreif. Auffallend erscheint eine Angabe Robin's, derzufolge die ultravioletten Strahlen die Effecte des Lichtes moderiren sollen. Rollet hat mit Rücksicht auf die Symptome bei Bergkrankheit vor längerer Zeit angegeben, dass durch die Höhenluft die Reduction des Haemoglobins in den Geweben gesteuert werde, und die Franzosen haben sich nach Untersuchungen bei Ballonfahrten jüngst wieder ähnlich ausgesprochen. H. v. Schrotter und N. Zuntz konnten diesbezüglich keine Unterschiede finden. Es sei nur die Bemerkung gestattet, dass ich den Lichtverhältnissen in hohen Luftschichten noch besonderes Augenmerk zuzuwenden beabsichtige und zu diesem Zwecke einen eigenen Apparat construirt habe.¹⁾

Die Sonnenbäder seien hier nur namentlich erwähnt: gegen einen geeigneten Gebrauch derselben ist nichts einzuwenden.

Ozon. Der active Sauerstoff ist für alle möglichen, schwer erklärbaren Erscheinungen verantwortlich gemacht und nicht zum Geringsten auch mit der Aetiologie der Bergkrankheit in Beziehung gebracht worden. Es erscheint zweckmässig, mit derartigen Aeusserungen zurückzublicken, bevor wir über die Wirkung des Ozons abschliessende Erfahrungen besitzen, welche noch völlig ausstehen.

Luftelectricität. Inwieweit wir den Schwankungen dieser physiologische Effecte zu schreiben dürfen, lässt sich heute noch nicht sagen. Vassier, Turua und Lincke haben insbesondere Ebert im Ballon, Czermak und mit Bezug auf die physiologische Bedeutung des Gegenstandes Caspari den electrischen Zustand im Gebirge studirt. Caspari²⁾ fand am Mt. Rosa grosse Electricitätszerstreuung mit Vorwiegen der positiven Electroneu, ähnlich wie dies Ebert³⁾ im Luftballon in Höhen von 3000 m festgestellt hat; nach den Ausführungen dieses Autors dürfen wir für die hohen Schichten auf eine verhältnissmässig sehr grosse electrische Leitfähigkeit schliessen. Von neueren Ansichten erwähne ich hier nur noch:

1) Berichte der physik. Gesellsch. IV. Jahrg. No. 13. 1902.

2) Physikalische Zeitschrift, 3. Jahrg. No. 22. 1902.

3) Verg. insbesondere den Aufsatz „Atmosphärische Electricität“ in *Annales de la Société helvétique des Sciences naturelles*, 85. Sitzungsher. Genf 1902.

dass es Svante Arrhenius nach statistischen Betrachtungen für höchst wahrscheinlich hält, dass die periodische Schwankung der Luftelectricität die Ursache für die Periodicität der Menstruationserscheinung ist.

Reinheit der Luft. Abgesehen von der Keimfreiheit der Gegenden, welche der Kranke aufsucht und wodurch weitere Infectionsmomente mitangehalten werden, beansprucht die Reinheit der Luft von mechanischen Beimengungen, von Staub, ganz besondere Beachtung. Auch ich will nicht verabsäumen, hier den dringenden Wunsch auszusprechen, dass nach dieser Richtung namentlich in den südlichen Curorten endlich mehr geschehe. Der Gegenstand hat vor zwei Jahren durch Gagliardini (1) in Monte Carlo verdienstvolle Anregung durch Gründung einer „*Ligue contre la poussière*“ erfahren; sehr der Beachtung und Verbreitung werth erscheinen mir, wovon ich mich eben selbst an Ort und Stelle überzeugt habe, seine bisherigen Versuche, die Staubeentwicklung durch Bespritzung der Strassen mit Theer zu verhindern.

Ebenso wichtig wie die Bedeutung der einzelnen meteorologischen Factoren ist aber die **Lebensweise**, welche man in der neuen Umgebung befolgt das Maass der Bewegung, die ausgeführt wird, die Ruhe, der man sich hingibt, und endlich die Ernährungsbedingungen. Hinzu kommt noch das psychische Verhalten, die Stimmung, beziehungsweise die Entlastung von unruhiger Umgebung und geistiger Inanspruchnahme. Diese Umstände gesellen sich gleichsam als innere Factoren zu der Wirkung der äusseren Einflüsse.

Wird durch vermehrte Bewegung schon in der Ebene der Stoffumsatz erheblich gesteigert, so gilt dies noch vielmehr im Hohenklima, und es kann unter zweckmässiger körperlicher Bethätigung und vermehrter Nahrungsaufnahme Erweissansatz stattfinden; scheint es ja doch, dass die Tuberkeltoxine einen Mehrverbrauch an Albuminkörpern hervorrufen. Bei starker Anstrengung, ausgedehnten Bergpartien u. A., wird jedoch das Uebermaass der Muskelarbeit namentlich ohne vorherige Training einen ungünstigen Einfluss entfalten können. So hat Burgi nach seinen, auf der Briener-Rothhorn-, sowie auf der Gornergrat-Bahn angestellten Untersuchungen bei Höhenunterschieden bis zu 2400 m gezeigt, dass der respiratorische Gaswechsel bei Steigarbeit in der Höhe gegenüber jenen in der Ebene erheblich zunimmt, dieser Effect aber allerdings durch Training vermindert, beziehungsweise ausgeglichen werden kann. Halten wir uns ferner vor Augen, dass Lowy, sowie Schmidtberg und Zuntz durch umfassende Untersuchungen eine Abnahme der Leistungsfähigkeit der Muskeln und der maximalen Muskelarbeit schon in Höhen 2800 m deutlich constatiren konnten, die weit unter der Grenze beginnenden Sauerstoffmangels liegen, auch sie fanden den grossen Einfluss der Übung auf die Effecte der Steigarbeit.

Durch zu grosse Bethätigung konnten demnach die Anforderungen

1 Vergl. Bull. de l'association générale Automobile, 2. Jg. No. 9. Paris 1903.

an den Circulationsapparat und die Respirationsmuskeln in solcher Weise gesteigert werden, dass der günstige Effect, Kräftigung des Herzens und der Respirationsmuskeln, ausbleibt und sogar Schaden gestiftet wird. Hinzu kommt, dass bei Tuberculösen, wie Ott gezeigt hat, leicht Hyperthermie und Albumosurie eintreten kann. Gegen eine allzu forcirte Athemgymnastik haben sich übrigens schon, wenn auch von einem anderen Gesichtspunkte, mehrere Autoren (Brehmer, Liebermeister) und zuletzt Cornet ausgesprochen, indem sie in der hierdurch bewirkten Hyperämie und den gesteigerten Resorptionsbedingungen in der Lunge eine Gefahr erblicken.

Auch vorwiegende Ruhe wird ja in gesunder Umgebung, wie Benecke für den Phthisiker nachgewiesen hat, den Stickstoff- und Phosphoransatz bessern und die Liegecur ebenfalls Vortheile in dieser Richtung bringen. Man wird hierbei die Bekleidung zu regeln haben.

Es erscheint aber nicht genügend, dass die klimatischen Verhältnisse den vom hygienischen Standpunkte gewünschten Anforderungen entsprechen, der Patient muss sich auch in der neuen Umgebung angeregt fühlen und das neue Landschaftsbild seiner Stimmung zusagen.

Ferner sind die temporären Effecte, die Uebergangsphänomene (Veraguth u. A.) von den bleibenden Wirkungen auseinanderzuhalten. Ich will nur Einiges darüber anführen und dabei auf die Wirkungen der Höhenluft Bezug nehmen, da dieselben am deutlichsten in Erscheinung treten und am besten studirt und verfolgt sind¹⁾. Wir werden noch hören, dass sie ebenfalls in therapeutischer Richtung zweckmässig ausgenutzt werden können. Sorgfältige Prüfung hat ergeben, dass die seitens des Respirations- und Circulationsapparates zu beobachtenden Erscheinungen häufig nur von kurzer Dauer sind und mit der Adaptirung an die neue Umgebung mehr weniger rasch zurückgehen.

Lortet hat von perturbatorischen Einflüssen auf den Nervenapparat. Andere von einer „suractivité passagère“ der Functionen gesprochen. Es hat sich gezeigt, dass die Vitalcapacität zunächst abnimmt, um unter Kräftigung der Musculatur nach einiger Zeit anzusteigen, wodurch sich auch die vielfach verzeichnete Erweiterung der Thoraxdurchmesser erklären würde. Die Respirationsfrequenz, Anfangs gesteigert, kehrt wieder zu normalen Werthen zurück; die im Beginne flache Athmung vertieft sich, die Ventilation nimmt zu. Der Gaswechsel wächst nach Löwy bei jugendlichen Personen um ca. 20 bis 25 pCt., eine Erscheinung, die aber ebenfalls, wenn auch langsamer als die Wirkung auf die Athemmechanik, zurückgeht. Jaquet fand, dass die durch den Aufenthalt im Gebirge erfolgende Steigerung der Verbrennungsprocesse noch einige Zeit nach der Rückkehr in die Ebene anhält. Zunahme der Pulsfrequenz ist eine regelmässige Erscheinung, wobei gleichzeitig zu beobachten ist.

1) Vgl. insbes. P. Regnard, La cure d'altitude Paris 1897, H. v. Schrötter, Zur Kenntniss der Bergkrankheit, Wien 1899, A. Löwy, Höhenlufttherapie im Handbuche der physikalischen Therapie, Berlin 1902.

dass mässige Bewegung die Frequenz stärker erhöht, als unter gewohnten Verhältnissen; auch der Blutdruck kann anfänglich leichte Steigerungen zeigen. Die in der ersten Zeit oft verminderte Appetenz nimmt zu, ebenso wird der anfangs häufig unruhige Schlaf wieder tiefer und bleibt ungestört; es tritt Beruhigung des Nervenapparates ein. Nach dem Abklingen der Uebergangserscheinungen wird dann unter zweckmässiger Bethätigung der gesammte Stoffwechsel gehoben. Durch Anregung der Athmung erfolgt Steigerung des Sauerstoffverbrauches, dabei werden die Eiweissstoffe gespart und die Verbrennung des Fettes erhöht; die Diurese wächst.

Wir haben nach Obigem erfahren, dass die klimatischen Factoren im Allgemeinen einen die Organthätigkeit stimulirenden Einfluss ausüben, der ja nach der besonderen geographischen Lage, Breitengrad, Meereshöhe, Jahreszeit, sowie den jeweiligen Ortsverhältnissen wie Exposition nach dem Süden, Temperaturumkehr, Niederschlagsmenge, Windschutz, Bewaldung, Meeresluft u. A. in verschiedene Grade abgetönt sein wird und so gewisse Functionen, wie die Blutbildung im Höhenklima, das eine Mal stärker beeinflusst werden, als andere. Das „innere Klima“ wird durch die besprochenen Momente nicht wesentlich geändert, es handelt sich vielmehr um eine Kette von Reizen, die anfänglich mit voller Intensität, später in ihrer Wirkung abgeschwächt den Organismus treffen.

Wie aber gestalten sich die Wirkungen auf den Phthisiscandidaten oder den bereits Tuberculösen? reagirt derselbe in gleicher Weise und gleicher Intensität auf die Reize der neuen Umgebung? sind die beim Gesunden zu beobachtenden Erscheinungen einfach auf den Erkrankten zu übertragen? Gegenwärtig lassen sich diese Fragen noch nicht mit Sicherheit beantworten, denn erst seit kurzem ist man endlich daran gegangen die vitalen Functionen des Tuberculösen beziehungsweise des „disponirten Individuums“ einem eingehenden Studium zu unterziehen. Es ist das Verdienst von Robin und Binet¹⁾, das Studium des Stoffwechsels bei Tuberculose in Angriff genommen zu haben; wenn deren Resultate aber auch erst sorgfältiger Nachprüfung bedürfen, so ist jedenfalls durch diese Bestrebungen ein werthvoller Anstoss auf dem uns beschäftigenden Gebiete gegeben worden.

Robin und Binet suchen nun zu zeigen, dass sich die Lebensvorgänge beim Tuberculösen thatsächlich anders verhalten als beim Gesunden und die äusseren Reize hier infolgedessen andere als die gewollten Effecte hervorbringen können. „L'exageration des échanges respiratoire et la déminéralisation, schreiben diese Forscher, sont les principales caractéristiques du terrain tuberculeux . . . les tuberculeux sont des consomptifs avant d'être des infectés . . . il s'agit d'une sorte d'incendie

1) Vergl. Bull. de la Société de thérapeutique. Paris 1901, sowie Bull. de l'Académie de Médecine. 21. Januar 1902.

de l'organisme". Wird es, wenn sich diese Befunde bestätigen sollten, demnach zweckmässig sein, einen solchen Organismus den gesteigerten Anforderungen der verschiedenen klimatischen Curen ohne besondere Einschränkungen auszusetzen? dies die zweite Frage, welcher die Autoren näher zu treten suchen.

Gehen wir jedoch zunächst auf die Ergebnisse von Robin und Binet ein, die sich auf 1300 Prüfungen des Athemmechanismus an 392 Individuen, davon 162 Phthisikern stützen; von diesen wurde der Gasaustausch in 92 pCt. der Fälle erhöht gefunden.

Die Lungencapazität war herabgesetzt, die Ventilationsgrösse deutlich um ca. 3 Liter erhöht. Der Minutenwerth der producirten Kohlensäure betrug 325, bzw. 369 cm³ gegen 276 cm³ in der Norm, der Gesamtverbrauch an Sauerstoff 463 bzw. 469 gegen 340 cm², der von den Geweben absorbirte Sauerstoff 111 bzw. 99,7 gegen 64 in der Norm. Auf 1 kg Körpergewicht berechnet hatte die Kohlensäure-Ausscheidung bei Frauen um 86, bei Männern um 64 pCt., der Sauerstoffverbrauch bei Ersteren um 100,5, bei Letzteren um 70 pCt. zugenommen; der von den Geweben absorbirte Sauerstoff, den die Autoren nach dem Coefficienten $\frac{O-CO_2}{O}$ definiren, war um 162,8 pCt. bei Frauen, um 94,81 pCt. bei Männern erhöht. Oder pro Kilogramm und Minute betrugen

| | Phthisiker | | Gesunder |
|-------------------------------------|------------|--------|---------------------|
| | Frauen | Männer | Mann |
| Ventilation | 225 | 193 | 107 cm ³ |
| Kohlensäureabgabe | 7,8 | 6,9 | 4,1 " |
| Sauerstoffaufnahme | 10,3 | 8,7 | 5,1 " |
| Von den Geweben aufgenommener | | | |
| Sauerstoff | 2,5 | 1,9 | 1,0 " |
| Respiratorischer Quotient | 0,75 | 0,78 | 0,81 " |

Ein constanter Unterschied bezüglich des Grades und der Stadien der Tuberculose konnte nicht gefunden werden; bei Besserung des Zustandes wurde eine Verminderung, bei Verschlechterung desselben eine Steigerung der Verbrennungsprocesse nachgewiesen.

Ausserdem haben Robin und Binet aber auch die Nachkommenschaft Tuberculöser untersucht und bei diesen in 60 pCt. der Fälle erhöhten, in 33,3 pCt. normalen und in 6,7 pCt. verminderten Gaswechsel gefunden. Die Autoren kommen nach diesen Ergebnissen zu dem Schlusse, dass der verminderte Chemismus ein Ausdruck des „état du terrain“, einer besonderen Disposition sei, und glauben sogar, durch die Analyse des Gaswechsels die Prädisposition für spätere Tuberculose erkennen beziehungsweise prognostische Schlüsse über den weiteren Verlauf ziehen zu können. Der der Tuberculose anheimfallende Organismus ist demineralisirt, arm an Calcium- und Magnesium-Phosphaten und an Chloriden. Die Stickstoffausscheidung ist vermehrt und nähert sich dem Werthe der Mineralstoffe; die Alkalität der Körpersäfte ist grösser. Tetau fand überdies die Körpertemperatur der Phthisiscandidaten constant erhöht.

Genauere Daten bezüglich des Zustandes der untersuchten Patienten, des Ernährungszustandes, sowie der angewendeten Methoden sind bisher von Robin und Binet nicht mitgeteilt worden. Immerhin aber weist der bestimmte Ausschlag der Untersuchungsergebnisse bei einer sehr ansehnlichen Zahl untersuchter Personen darauf hin, dass wir diesen Forschungen unser besonderes Augenmerk zuwenden sollen. Neuestens haben Aderhold und Hall¹⁾ den Gaswechsel gesunder und tuberculöser Versuchsthiere mit einander verglichen und kommen zu dem Ergebnisse, dass der respiratorische Quotient unter dem Einfluss der Tuberculose zunimmt. Den Sauerstoffverbrauch fanden sie bei tuberculösen Thieren relativ niedriger, die Kohlensäureausscheidung relativ höher als bei gesunden unter gleichen wässrigen Bedingungen.

Nehmen wir vorläufig die Befunde von Robin und Binet, durch welche sie neue Gesichtspunkte in die klimatische Phthiseotherapie bringen wollen, als feststehend an, so haben wir zu erörtern, wie sich die Phthisiker nun unter den Bedingungen verhalten werden, die eine Mehranforderung an ihren Organismus stellen und die Activität des Stoffumsatzes steigern.

Nach diesen Ausführungen wurde den verschiedenen Klimaten, insbesondere aber dem Hohen- und Meeresklima, mit ihren doch vorwiegend stimulirenden Wirkungen ein geradezu schädlicher Einfluss zukommen können. Die Erfahrung lehrt aber, dass sich die Mehrzahl der Phthisiker unter den genannten Umständen erholt, dass dieselben an Körpergewicht zunehmen, vielfach ebenso wie die Gesunden Stickstoff zurückbehalten und einen Zuwachs ihrer functionellen Organe erfahren. So konnte Jaquet bei einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme um 14 pCt. eine Retention von Stickstoff von 1.5—2.0 g pro Tag feststellen. Dies kann, wie weiter noch genauer ausgeführt werden wird, nach Robin und Binet nur dadurch erreicht werden, dass die einzelnen klimatischen Factoren in zweckmässiger Weise zur Anwendung kommen, dass der Chemosismus wohl gehoben, aber der im perversen Sinne gesteigerte Stoffumsatz in die zum Aufbau förderlichen Bahnen gelenkt wird. Die „activité desassimilatrice“ soll herabgesetzt und es müssen jene klimatischen Einflüsse, welche einen gesteigerten Zerfall von Körpersubstanz hervorrufen, vermieden werden. Ihre Unterscheidung zwischen den dem Auflösen förderlichen und den gesteigerten Zerfall anregenden Processen erscheint jedoch nicht mit der genügenden Klarheit gegeben. Der Begriff der „Hypochlorurose“ ist unsicher, andere Autoren, wie Mercet, und Soler, sowie v. Jaksch haben bei Tuberculose Verminderung der Harnstoffausscheidung gefunden u. A.

Werthvoller ist dasjenige, was Robin und Binet an positiven Ergebnissen über die Untersuchung verschiedener Einflüsse, wie Körperstellung, Temperatur und Bäder, gefunden haben. Es erscheint uns aber verfrüht, heute schon detaillirte therapeutische Regeln auf diese Ergeb-

1, Journal of the American medical Association, 28. März 1903.

nisse zu stützen. Wir können in denselben nur gewisse Winke erblicken, um so mehr, als, wie die Autoren schliesslich selbst betonen, auch hier wieder der Individualität eine grosse Rolle zukommt. Schreiben sie ja doch selbst: „Quant aux effets de l'altitude et de l'air marin ils sont subordonnés à trop de facteurs individuels pour qu'on puisse formuler à cet égard une règle uniforme“.

Um sich über therapeutische Einflüsse des Klimas auf den Tuberculösen zu orientiren und aus den Ergebnissen einen Maassstab für das weitere Handeln zu gewinnen, rath Robin in Zukunft den allerdings für die Praxis doch etwas complicirten Vorgang an, Untersuchungen des Gas- und Stoffwechsels in den betreffenden Kurorten vorzunehmen. Sie selbst haben bisher noch keine derartigen Prüfungen in einer Gebirgs- oder Meeresstation, also unter den daselbst in Betracht kommenden klimatischen Verhältnissen vorgenommen, sondern vorerst den Weg eingeschlagen, dass sie die einzelnen meteorologischen Factoren in ihrer Wirkung auf die Athmung und den Stoffwechsel des Tuberculösen untersuchten und aus den gefundenen Wirkungen schliessen, wie sich der Tuberculöse rücksichtlich seines Stoffumsatzes in dem betreffenden Klima verhalten wird. Die Untersuchung des Kranken im Laboratorium unter Veränderungen der Temperatur, Feuchtigkeit, Belichtung etc. kann natürlich nur bedingte Schlüsse auf das Verhalten des Organismus gestatten; man wird sich stets vor Augen halten, dass es auf Beurtheilung der gleichzeitigen Wirkung der verschiedenen meteorologischen Verhältnisse, wie sie ein Klimawechsel mit sich bringt, ankommt. Da aber bezüglich der verschiedenen Klimate gewisse Veränderungen stets stärker hervortreten als andere, so ist die Kenntniss der Effecte einzelner Componenten, wie schon einleitend bemerkt, gewiss von Werth.

Die Anschauungen, welche die ärztliche Erfahrung ohne specielle Untersuchung geliefert hat und wonach von einer Steigerung sämmtlicher Functionen, einer Anregung des Stoffwechsels gesprochen wird, stimmen mit den von Robin und Binet vertretenen Ansichten¹⁾ überein. Allerdings erscheint es auch hier wieder wünschenswerth, die betreffenden Untersuchungen in Zukunft im grösseren Maassstabe nachzuprüfen und zu ergänzen.

Bezüglich der Wirkungen des **Höhenklimas** haben sie von einzelnen Componenten die Temperatur, und zwar nicht nur die Veränderungen der Umgebungs- sondern auch solche der Einathmungsluft, weiteres raschen Temperaturwechsel in verschiedener Combination untersucht. Von Wichtigkeit erscheint, dass rasche Veränderungen der Temperatur den Gaswechsel viel stärker beeinflussen, beziehungsweise erhöhen als länger dauernde Einwirkung der Kälte u. A. Insgesamt steigert das Höhenklima auch nach ihrer Anschauung den Gasaustausch und wirkt hier namentlich bei solchen Individuen vortheilhaft, bei welchen die vitalen Functionen träge oder herabgesetzt sind. Anders nach der oben aus-

1)* Variations des échanges respiratoires etc. Grenoble 1902.

einandergesetzten Anschauung von Robin und Binet beim Phthisiker mit „erhöhter Verbrennung“. Da wird sich die Stimulirung als unzweckmässig, beziehungsweise schädlich erweisen können, namentlich wenn nicht für genügende Erwärmung des Körpers Sorge getragen wird. Feuchtwarmes Klima schadet unter allen Umständen, da hierbei ebenfalls eine beträchtliche Steigerung des Gaswechsels erfolgt. Dass bruske Veränderungen der Temperatur von schlechtem Einflusse sind, hat auch die Erfahrung gelehrt. Sie können ebenso ungünstig wirken, wie eine nicht geregelte allzu energische Badekur. Es soll hier nochmals angeführt werden, dass stärkere körperliche Arbeit zu vermeiden ist. Schon bequemes Bergsteigen erhöht ja die Verbrennungsprocesse auf etwa das 4- bis 5-fache und steigert die Körpertemperatur bereits merklich. Nicht genug kann in diesem Zusammenhange vor dem so beliebten Bicyclesporte gewarnt werden, zu dem der Kranke im schön gelegenen Curorte so leicht verführt wird. Denn wie L. Zuntz in seiner werthvollen Arbeit gezeigt hat, steigt ja gerade bei Ausübung dieser Bethätigung der Sauerstoff bei nur mässig beschleunigtem Tempo in mächtiger Weise an.

Dass beim Gesunden in hohen Gebirgsregionen eine Zunahme der Athemfunction erfolgt, ist durch die im Hochgebirge selbst und im Ballon angestellten Untersuchungen in den letzten Jahren sichergestellt worden. Wir nennen diese Ergebnisse hier aber an zweiter Stelle, da sie sich auf Höhen beziehen, in welchen bereits infolge des abnehmenden Sauerstoffgehaltes der Atmosphäre keine vollkommen physiologischen Verhältnisse mehr bestehen und diese Höhen, 3500 m und darüber, für die Behandlung der Phthise wenigstens bei uns nicht mehr in Betracht kommen können; immerhin gestattet deren Kenntniss gewisse Rückschlüsse auf das Verhalten in solchen Regionen, in welchen die Factoren nicht in so intensiver Weise wirken. Lépine hat dieselben zuletzt vom therapeutischen Gesichtspunkte besprochen. Anders liegt die Sache allerdings für solche Gebiete, welche wie die südamerikanischen Anden in grossen Höhen (4000 m und darüber) volkreiche Städte besitzen, und wo bereits seit langer Zeit Kranke von der Meeresküste in die Hochregion gebracht werden. Diese unterscheidet sich aber vielfach wesentlich von den gleichen Erhebungen in unseren Breiten. Es wäre am Platze physiologische Studien in grösserem Maassstabe in Peru und Chile anzustellen.

Nur namentlich soll in diesem Zusammenhange der Forschungen von Mosso, Schumburg und N. Zuntz, A. Löwy und L. Zuntz, N. Zuntz und seiner Schule am Monte Rosa gedacht und die Untersuchungen von H. v. Schrötter, Tissot und Hallion Dupasquier, H. v. Schrötter und N. Zuntz im Ballon angeführt werden.

Es sei diesbezüglich bemerkt, dass nach den genannten Studien im Hochgebirge deutliche Zunahme der Ventilationsgrösse und des Sauerstoffverbrauches zu verzeichnen war, während im Luftballon H. v. Schrötter

und N. Zuntz¹ wohl eine erhöhte Lungenventilation, aber im Gegensatze zu den französischen Forschern, keine auf die Druckveränderung des Luftmediums allein zu beziehende Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach ihren Auffahrten bis in eine Höhe von über 4500 m nachweisen konnten.

Am Monte Rosa konnte Zuntz² bei Steigarbeiten Zunahme desselben bis zu 75 pCt. feststellen; in diesen Höhen kann der Gaswechsel auch qualitative Veränderungen erfahren. Aber auch hinsichtlich der Wirkung dieser hohen Regionen kommt nicht die Luftveränderung allein, sondern vor Allem wieder die Aenderung der übrigen klimatischen Factoren, Temperatur, insbesondere Beleuchtung, bezüglich des Hochgebirges vielleicht auch die Veränderungen des electrischen Zustandes der Luft in Betracht. Die Ergebnisse zeigen also, dass man selbst in solchen Höhen nicht nur die anscheinend bedeutsamste Componente, sondern alle anderen Factoren einzeln, sowie in ihrer Summe in Erwägung ziehen muss.

Eingehend haben Robin und Binet auch die Effecte des **Küstenklimas** und der Meerbäder³ zu studiren gesucht. Hier, indem sie gesunde und tuberculöse Individuen vor und nach mehrwöchentlichem Aufenthalte an einer Seestation untersuchten.

Nach Erörterung der Factoren, welche das Küstenklima zusammensetzen, kommen sie zu folgenden Schlüssen:

Die Wirkung der Meeresküste setzt sich aus den Stoffwechsel anregenden Effecten, wie sie durch Wind, Besonnung, Bewegung des Meeres, vielleicht auch den Salzgehalt der Atmosphäre hervorgerufen werden, zusammen, die allerdings durch die jeweilige Lage des Ortes, Waldschutz etc. gemildert werden können. Die gesammten Stoffwechselvorgänge erwiesen sich namentlich in der Uebergangszeit gesteigert, wenn auch keine Constanz in der Stärke und Art dieser Zunahme zu verzeichnen war; nimmerhin aber weisen die Befunde bei den betreffenden Personen auf gesteigerte Assimilation und auf Rückgang der „Desassimilationsvorgänge“, wie dies durch die Zunahme des Körpergewichtes angezeigt wird. Nicht blos bei Individuen mit herabgesetzter Organthätigkeit, sondern auch bei Kranken mit gesteigerten Respirationsvorgängen kann noch eine Umstimmung des Chemismus in einer für den Körper förderlichen Weise stattfinden und eine „remineralisation“ angestrebt werden. Stets sollen aber auch hier, wie die Autoren verlangen, Untersuchungen der Athmung, sowie des Stickstoff-, Chlor- und Phosphor-Stoffwechsels durch den Arzt über die inneren Vorgänge des ihm anvertrauten Organismus belehren. Die Meerbäder wirken, nach ihren Ausführungen gleiches maass wie die Meeresluft; aber sie bringen doch zu eingreifende Effecte hervor, so beim Physiker mit erhöhten Functionen in Anwendung gebracht, werden. Seebäder verursachen, wie längst H. Winternitz gezeigt hat

1) Pflüger's Archiv. 92. B4. 1902

2) Jahresbericht der Section Berlin des Deutschen und Oesterreich. Alpen-Vereines. März 1902.

3) Des effets du climat marin et des Bains de mer. Bayonne 1903.

eine kaum nennenswerthe Steigerung der Oxydationsvorgänge. Ich möchte bezüglich der Bäder in Binnenseen noch bemerken, dass man ganz besonders vor dem Schwimmen Bedacht nehmen muss. Zuntz hat nämlich nachgewiesen, dass dabei der Sauerstoffverbrauch, namentlich aber die Lungenlüftung auffallend und stärker als beim Steigen zunimmt. Was die näheren Indicationen der Balneotherapie anlangt, möchte ich auf einen eben erschienen Aufsatz von Strasser verweisen.

Rücksichtlich des **Wüstenklimas** liegen noch keine speciellen Untersuchungen vor, immerhin aber lässt sich sagen, wenn man dessen meteorologischen Charakter berücksichtigt, dass dasselbe im Allgemeinen jene Reizwirkung nicht in so hohem Maasse entfalten wird, wie das Küsten- insbesondere aber das Höhenklima und dass es demgemäss auch auf den Ablauf der pathologisch veränderten Functionen nicht so eingreifend wirken wird. Reinheit der Luft, gleichmässige Wärme, Trockenheit, Fehlen der Niederschläge sind hier die Hauptfactoren. Ein näheres Studium wird aber auch bezüglich des so viel gepriesenen Wüstenklimas am Platze sein.

Von grossem Werthe wäre es ferner, wenn man, wie schon L. v. Schrötter vor Jahren betont hat, auf ein und demselben Krankheitsmaterial basirende Daten von verschiedenen gelegenen Stationen besitzen würde, derart gewonnen, dass man die Patienten nach mehr minder längerem Aufenthalte beispielsweise in einem Thalsanatorium in die Höhe oder ans Meer schickt und an all den betreffenden Orten methodische Beobachtungen anstellt. Der aus äusseren Gründen bisher leider nicht zur Ausführung gelangte Plan war so gedacht, dass mit der Heilanstalt Alland eine in unseren nördlichen Kalkalpen zu errichtende Station in der Höhe von 1300 m und ein an der Adria zu gründendes Volkssanatorium in Verbindung und einheitliche Leitung gebracht werden sollte. Bezüglich des letzteren war die Insel Brioni bei Pola in Aussicht genommen, auf welche welche L. v. Schrötter schon seit mehreren Jahren wegen vielfacher Vorzüge sein Augenmerk gerichtet hatte. In dem besprochenen Sinne ist es gewiss als ein Fortschritt zu begrüßen, dass in letzter Zeit die Sanatorien Wehrawald und Davos zusammen arbeiten und ihre Erfolge controliren. Denn es scheint auch in Bezug die Dauer derselben nicht gleichgiltig, ob sich der Zustand des Phthisikers in einem neuen Klima oder, was wohl günstiger sein dürfte, in seiner Heimat gebessert hat. Bezeichnungen wie „zu scharfes oder zu weiches Klima“ werden durch präcisere Vorstellungen ersetzt werden können.

Auf diesem Wege würde man aber auch einen noch gründlicheren Einblick in jene ungleich kräftigere Einwirkung auf den Organismus erlangen, welche durch den **Klimawechsel** beziehungsweise die hierdurch bewirkten Reactionerscheinungen zu erreichen sind. Die bei der Adaptirung des Körpers an die neue Umgebung eintretenden Effecte können, je nach der Empfindlichkeit des Kranken zweckmässig ausgenutzt, noch eine Steigerung der durch länger dauernden Aufenthalt in einem oder dem anderen Klima

erreichten Erfolge herbeiführen. Erni möchte die Effecte eines Klimas nach 6—8 Wochen für ausgenützt halten und räth, nach dieser Zeit eine Ortsveränderung namentlich in Rücksicht auf dessen Höhenlage vorzunehmen. Handelt es sich um nicht allzusehr geschwächte Individuen, so werden die durch den Klimawechsel eintretenden Reactionsphänomene im Sinne der „mechanischen Coincidenz“ sich summirend, einen günstigen Einfluss auf den gesammten Körperumsatz ausüben. Es versteht sich aber, dass extreme klimatische Veränderungen mit ihren gesteigerten Anforderungen für den Organismus natürlich zu vermeiden sind. Für viele Fälle wird langsame Gewöhnung und allmälige Abhärtung am Platze sein. Eine specifische Wirkung kommt, was u. A. auch L. v. Schrötter, Meissen, Weber, Baradat betonen, keinem Klima zu.

Der Schwerpunkt liegt, wie ich schon 1898¹⁾ in anderem Zusammenhange bemerkt habe, in der Reaction auf die Gesamtwirkung der jeweilig realisirten meteorologischen Factoren. Ob ein Ort höher liegt, oder in dem einen Klima mehr die Trockenheit der Luft, im anderen mehr die niedere Temperatur dominirt, erscheint von viel geringerer Wichtigkeit, als dass die Wirkung der das neue Klima zusammensetzenden Factoren eine gleichsinnige ist, dahin zielend, die Athmung und die Stoffwechselvorgänge anzuregen und zu heben.

Hierin bestehen graduelle, jedoch keine principiellen Unterschiede. Trotzdem wird es sich aber darum handeln, für den einzelnen Fall in objectiver Weise und richtiger Auswahl die maximale Leistungsfähigkeit eines Klimas herauszufinden.

Da im Gebirge, um nur ein Beispiel herauszugreifen, im Winter ungleich günstigere Verhältnisse bestehen, um einen längeren Aufenthalt im Freien möglich zu machen, als in der Ebene, so senden wir den Tuberculösen in den Anfangsstadien in den Höhenkurort. Die günstige Wirkung auf den Krankheitszustand, die wir hierdurch erzielen wollen, ist aber im Wesentlichen keine andere, als wenn wir den Patienten an die Meeresküste schicken. Denn wenn auch die einzelnen klimatischen Componenten stark von einander abweichend sind, in ihrer Gesamtwirkung auf den Organismus sollen sie dazu dienen, Athmung und Circulation anzuregen, den Organismus vor Verlusten zu schützen und erhöhten Stoffansatz herbeizuführen. Die angestrebten chemischen Vorgänge sind bei differenten beziehungsweise verschiedentlich abgestuften Reizen dieselben. Im Verhalten der Temperaturbewegung, des Feuchtigkeitsgehaltes, der Sonnenwärme, des Lichtes, der Windverhältnisse werden jene Reize gelegen sein, die da und dort gesteigerten Chemismus anregen sollen.

Die stimulirenden Factoren eines Klimas dürfen aber nicht in extremer Weise im Vordergrund stehen, denn sonst könnten statt der gewollten Erscheinungen Acclimatisationsbeschwerden resultiren, und die Wirkung

1) Zur Kenntniss der Bergkrankheit. Beiträge zur klin. Medicin u. Chirurgie. Wien 1899.

eine ebenso schädigende sein, wie sie durch unzweckmässig ausgeführte Muskelarbeit, bis zur Uebermüdung ausgedehnte Spaziergänge hervor- gebracht wird. Erinnern wir uns, dass im Gebirge gleiche Arbeit mit grösserem Verbrauche verbunden ist, als im Thale.

Die Anfangsstadien der Lungentuberculose können unter Ausnützung eines jeden gesunden, staubfreien Klimas gebessert, beziehungsweise geheilt werden. Durch individuelle Abstufung der verschiedenen Arten der Reizwirkung werden aber einzelnen Klimaten nach der Constitution und dem jeweiligen Krankheitszustande Vorzüge zukommen. Es lässt sich jedoch von vornherein dormalen nicht immer entscheiden, welche klimatische Lage im einzelnen Falle am günstigsten sein und „am besten vertragen“ werden wird; vielfach ist man auf einen Versuch angewiesen. Um den Chemismus zu heben, werden das eine Mal die dynamogenen Wirkungen eines reichlichen Luftgenusses im Gebirge, das andere Mal die milde Sonne des Südens zweckmässig ausgenützt werden und ein nicht zu rascher Wechsel der klimatischen Bedingungen von Vortheil sein.

Ich möchte hier nur nebenbei bemerken, dass ich ebenfalls auf dem Standpunkte stehe, dass die klimatischen Kuren bei Tuberculose nicht nur unter ärztlicher Ueberwachung, sondern unter gleichzeitiger Anstalts- behandlung vorgenommen werden sollen. Leider fehlen dieselben noch in so vielen südlichen Kurorten.

Es ist hier nicht meine Aufgabe, auf die Indicationen näher einzugehen; bezüglich dieser sind noch die besonderen topographischen und hygienischen Verhältnisse der verschiedenen Kurorte im einzelnen zu berücksichtigen. So kann die Höhenlage viel weniger massgebend sein als die Beziehung der Tages- und Nachttemperatur, die Thalbildung u. A.

B. Medicamente.

Von

A. von Weismayr.

Während über den Werth der indirecten Behandlung der Tuberculose, wie wir die hygienisch-diätetische und die Anstaltsbehandlung nennen können, heute die meisten Aerzte ein übereinstimmend günstiges Urtheil fällen, gehen die Ansichten über die medicamentöse Therapie der Phthise noch weit auseinander. Doch darf diese nicht, wie manche es thun, in Bausch und Bogen verworfen werden, wir besitzen vielmehr eine ganze Reihe von Medicamenten, die, in richtiger Weise angewendet, zum mindesten als Unterstützungsmittel in der Phthiseotherapie von unleugbarem Werth sind. Auf alle Präparate, die im Laufe der Zeit als „Specifica“ angepriesen worden sind, kann hier unmöglich eingegangen werden. Vielmehr kann sich die Zusammenstellung nur auf jene therapeutischen Präparate beschränken, die ihren Einfluss auf den Verlauf der Tuberculose selbst ausüben, während die Symptomata im engeren Sinne unerwähnt bleiben müssen oder nur insofern angedeutet werden können, als manche Derivate von sogenannten specifisch wirkenden Mitteln als Symptomata werthvoll sind, wie z. B. einige Campherpräparate etc. Ebenso kann sich die Besprechung nur auf die gegen die Tuberculose der Lungen verwendeten Medicamente beziehen, während die Therapie der chirurgischen Formen der Krankheit oder der Tuberculose anderer Organe nicht in den Rahmen der Arbeit einbezogen ist.

Es erübrigt somit eine relativ kleine Zahl von therapeutischen Präparaten, die eingehender gewürdigt sind. Aber trotzdem stellen sich der systematischen Einteilung dieser Medicamente keine geringen Hindernisse in den Weg, die darin ihren Grund haben, dass gegen die Tuberculose so manches Heilmittel Verwendung findet, ohne dass wir über seine Wirkung volle Klarheit besitzen. Während der

Chirurg z. B. durch logische Schlussfolgerung aus der Krankheit die Therapie construirt, hat man in der Phthiseotherapie die grösste Zahl der Medicamente auf rein empirischem Wege entdeckt. Es ist darum unter Umständen sehr schwierig, den Causalnexus zwischen diesem oder jenem Medicament und der günstigen Beeinflussung der Tuberculose zu finden. Ueberdies scheint die Wirkung fast aller Heilmittel keine einheitliche, im Gegentheil oft sogar eine sehr complicirte zu sein, wie z. B. beim Creosot und seinen Derivaten besprochen werden wird. Dadurch wird eine Gruppierung der Medicamente nach ihrer Wirkung unmöglich.

Um die Tuberculose zur Heilung zu bringen, können wir einerseits an eine Vernichtung der Bacillen im lebenden Körper (Antiseptica) oder eine Umstimmung, Kräftigung der Zellen des kranken Organismus denken, der zu Folge er im Kampf mit den Krankheitserregern den Sieg davontragen kann (Dynamogena); die Widerstandskraft des Körpers kann aber auch lediglich in jenen Theilen in erhöhtem Maasse entfaltet werden, die von der Krankheit ergriffen sind, sei es auf dem Wege der Chemotaxis, der gesteigerten Phagocytose, durch Ausnützung der bactericiden Wirkung des Blutserums oder durch Anhäufung von Kohlensäure im Blute (chemotactische und entzündungserregende Mittel); endlich kann die Therapie eine Aenderung im Stoffwechsel anstreben, der sogenannten Demineralisation und vermehrten Phosphor-ausscheidung durch den Harn entgegenarbeiten (mineralisirende Mittel).

Von jenen Medicamenten, die in genauerer Weise besprochen werden sollen, lassen sich viele in mehrere Gruppen einreihen.

I. Antiseptica: Creosot und Guajacol mit ihren Derivaten, Ichthyol, Formaldehyd, Campher und Terpene, Harnstoff.

II. Dynamogena: Arsen und Cacodylpräparate, Creosot, Guajacol, Campher.

III. Chemotactica und entzündungserregende Mittel: Perubalsam, Zimmtsäure, Cantharidin, Kohlensäure, Campher und Terpene.

IV. mineralisirende Medicamente: Salze, Phosphor, Lecithin, Nucleinsäure, Harnstoff, Glycogen, Kieselsäure, Fluorwasserstoff.

Mit der Aufzählung dieser Wirkungsweisen der Medicamente ist aber der Gegenstand nicht erschöpft; vielmehr sind die angegebenen nur die Hauptgruppen, während bei jedem einzelnen Präparat dessen Einfluss auf den Organismus eingehender auseinandergesetzt werden wird.

I. Creosot und seine Derivate.

Die Behandlung der Tuberculose mit den der **Creosotgruppe** angehörenden Medicamenten hat unstreitig durch die lange Zeit ihres Bestehens immer einen hervorragenden Platz eingenommen, eine ganze Reihe von anderen Medicationen überdauert, und konnte auch von solchen

Behandlungsmethoden, die nicht mehr verschwunden sind, doch nicht ganz verdrängt werden. Allerdings hat sie im Laufe der Zeit so manche Wandlung erfahren, so dass man von dem ursprünglichen Creosot heute so gut wie ganz abgekommen ist; das Princip aber ist das gleiche geblieben.

Das **Creosot**, von Reichenbach im Jahre 1830 im Holzeßig und dann als Destillationsproduct des Buchenholztheers entdeckt, ist eine ölige, farblose Flüssigkeit, von brennendem Geschmack, durchdringend rauchartigem Geruch, siedet bei $200\text{--}208^\circ \text{C.}$, hat ein spec. Gewicht von 1,04—1,08 (Pharm. Austr.), reagirt neutral, ist schwer in Wasser, leicht in Alcohol, Aether und fetten Oelen löslich. Es ist keine reine Verbindung, vielmehr ein „buntes Gemisch verschiedener Substanzen“ wie Kobert¹⁾ sagt. Es enthält ausser dem später zu besprechenden Guajacol noch Creosol (Phlorol) $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{CH}_3) \cdot (\text{OCH}_3)$, Phenol $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, Paracresol $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{OH}$ und die Dimethylaether des Pyrogallol $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3$, Methyl- und Propylpyrogallol.

(Von dem auch aus dem Steinkohlentheer gewonnenen Creosot soll hier nicht gesprochen werden, weil diese unreinere Form für die Behandlung der Tuberculose keine Bedeutung hat. Vom Steinkohlenleuchtgas wird am Schluss dieses Capitels die Rede sein).

Das Creosot wurde schon im Jahre 1834 von Reich gegen die Phthise angegeben, aber erst Bouchard und Gimbert²⁾ haben 1877 systematische Versuche nach dieser Richtung angestellt und hierauf das Präparat weiter empfohlen; nur bei acuten Formen der Tuberculose, bei Neigung zu Hämoptoe und wenn es Dyspnoe erzeugt, erklären sie es für contraindicirt. Es wurde innerlich (mit Wasser 1 : 1000 oder 500, mit Leberthran 1 : 150 oder mit Malagawein 13,5 : 1000) gegeben, doch riethen schon diese Autoren, die Dosen nicht zu klein zu wählen, selbst bis 1,0 g pro die zu steigen. Der Versuch, das Creosot inhaliren zu lassen, ergab keine günstigen Resultate; dagegen versuchten sie das Präparat subcutan einzuverleiben, ein Verfahren, über das sich Bouchard (cit. nach Sée)³⁾ folgendermassen ausspricht:

„Im Jahre 1879 veröffentlichte ich das Resultat von neuen experimentellen und klinischen Untersuchungen über die Anwendung des Creosots in subcutaner Injection. — Ich injicirte das reine Creosot beim Kaninchen. Ich bewirkte dadurch eine Nekrose des Unterhautzell- und Fettgewebes, wie ich durch eine am nächsten Tage gemachte Incision constatiren konnte. — Das Gewebe war abgestorben, die Gefässe schwarz, mit coagulirtem Blute gefüllt, das so mortificirte Gewebe verbreitete einen Creosotgeruch. Die genähte Hautwunde heilte per primam inten-

1) Kobert, Referat auf dem Congress zur Bekämpfung der Tuberculose. Berlin 1899.

2) Bouchard et Gimbert, Des résultats obtenus par la créosote vraie dans le traitement de la phthisie pulmon. Bull. gén. de thérap. 1877.

3) Sée, Die bacilläre Lungenphthise. Uebersetzt von Salomon. Berlin 1886.

tionem: es stellte sich keine Gangrän, keine Eiterung ein; ich sah die langsame Resorption einer aseptischen Nekrose.

Ich injicirte das Creosot in ölicher Lösung in verschiedener Concentration, besonders aber von 50 und selbst 75 pCt. beim Kaninchen wie beim Menschen, ohne je Gangrän oder Entzündung hervorzurufen. — Es ist von Wichtigkeit, die Injection ziemlich tief zu machen, damit sie nicht mit der unteren Schicht der Cutis in Berührung kommt. Die örtliche Wirkung besteht in einer hellrothen, mässig schmerzhaften Schwellung, die ecchymotisch wird und auf welche eine knotenförmige Anschwellung folgt, die oft einen Monat dauert.

Fünf Minuten nach der subcutanen Injection von einem Cubikcentimeter einer öligen 50 proc. Creosotlösung hat der Patient im Munde eine Geschmacksempfindung nach Creosot. Ich habe den Gebrauch von subcutanen Creosotinjectionen in der Lungenphthise aufgegeben, da die Erfolge nur mittelmässig schienen. Ich verordnete sie in gewissen Septicämien und befand mich in einem Falle von Eiterinfection und in einem Falle von schwerer Erysipelas wohl dabei. Diese beiden Patienten wurden gegen jede Erwartung geheilt; doch entstanden ausgedehnte Abscesse im Bereiche der Injectionen.

Ich machte beim Kaninchen intravenöse Injectionen mit einer Lösung von Creosot in verdünntem Alkohol. Die auffallendste physiologische Wirkung besteht in einer Verlangsamung der Respiration, die eintritt, sobald das Thier 5 cg Creosot auf das Kilogramm Körpergewicht bekommen hat. Von 15 cg an constatirt man sehr verlängerte Respirationspausen. Die Respiration bleibt in Inspirationsstellung stehen. Man kann bis zu 18 cg auf das Kilogramm Körpergewicht des Thieres injiciren, ohne einen tödtlichen Ausgang herbeizuführen. Ich habe keine höheren Dosen injicirt, da die Thiere nicht im Stande sind, die zur Lösung solcher Mengen Creosots nöthigen Dosen Alkohol oder Glycerin zu vertragen.⁴

Reuss¹⁾ empfiehlt eine Mischung von Tolubalsam und Creosot im Verhältniss von 0,2 T. b. auf 0,05 C. in Form von Dragées, von denen täglich 2—5 Stücke genommen werden sollen (entsprechend 0,1 bis 0,25 Creosot).

Von deutschen Autoren haben Pick²⁾ und Fräntzel³⁾ über gute Erfolge der Creosottherapie berichtet; besonders der Letztgenannte rühmt die überraschende Verminderung des Bronchialsecretes, Abnahme des Fiebers und das Fehlen unangenehmer Nebenerscheinungen.

Vor allen aber war es Sommerbrodt⁴⁾, der, sich auf ein riesiges

1) Reuss, De la créosote considérée comme agent thérapeutique etc. Journ. de thérap. 1879.

2) Pick, Das Creosot bei Erkrankungen der Luftwege. Dtsch. med. Woch. 1883.

3) Fräntzel, Ueber den Gebrauch des Creosots bei Lungentuberculose. Verein f. inn. Medicin. 1887.

4) Sommerbrodt, Ueber die Behandlung der Lungentuberculose mit Creosot. Berl. klin. Wochensh. 1887. — Idem. Therap. Monatshefte. 1889. — Die Heilung der Tuberculose durch Creosot. Breslau 1893.

Beobachtungsmaterial stützend, der Creosotbehandlung Eingang in die Praxis verschafft hat. Er gab das Präparat in Kapseln und zwar in der Form wie Reuss. Während er aber anfangs nur auf kleine Dosen stieg, schlug er späterhin einen anderen Weg ein und verlangte, grosse Mengen Creosots nehmen zu lassen, selbst bis 4,0 g pro die zu steigen. „Je mehr Creosot pro die vertragen wird, desto besser die Wirkung,“ sagt Sommerbrodt. Allerdings ist, wie später noch gezeigt werden wird, der besondere Nachdruck auf das Wort „vertragen“ zu legen. Denn darin sind dem Willen des Arztes leider durch die Individualität mancher Patienten bald unübersteigliche Schranken gesetzt. Andererseits aber sei schon jetzt betont, dass nichts schädlicher ist, als ohne Rücksicht auf die Reaction seitens des Organismus Creosot immer weiter zu geben.

Von sonstigen Dispensationsarten wären die *Pillulae Jasperi* zu nennen, ferner die Verschreibung des Creosots mit *Tinctura Gentianae* im Verhältniss von 10:20, mit dem neuen Extract. *Chinae Nanning. Sanguinal etc.*, sowie das von Mader¹⁾ vorgeschlagene, schon früher von Revillet (cit. nach Mader) geübte Verfahren, das Creosot per *Clysmata* zu verabfolgen. Die Vorschrift lautet:

Rp. Creosot. puriss. 2,0—4,0
 Ol. amygdal. dulc. 25,0
 Vitell ov. Nr. I
 fiat cum Gummi arab. q. s.
 et Aqu. 200,0. Emulsio.

Die Klysmen wurden meist gut vertragen, die Kranken fühlten danach — wie auch Bouchard²⁾ erwähnt — Creosotgeschmack im Munde. Der Urin wird grünlich bis rothbraun, doch trat nie Albuminurie auf. Durch gleichzeitige innerliche Creosotmedication konnte Mader auf diese Weise bis 8,0—9,0 g Creosot pro die geben.

Zu wiederholten Malen versuchte man das Präparat direct den Respirationsorganen einzuverleiben und wählte dazu verschiedene Wege, so die Inhalation, theils unter normalem, theils unter erhöhtem Druck, die Pulverisation, die mittelst eines eigenen Apparates vorgenommen wird, die intratracheale und intraparenchymatöse Injection (Rosenbusch)³⁾.

Ebenso sind die schon von Bouchard und Gimbert vorgenommenen subcutanen Creosotölinjectionen von verschiedenen Autoren, so von Frey⁴⁾ versucht worden. Sie bieten nach diesem folgende Vortheile:

1) Mader, Zur Behandlung der Lungentuberculose. Wien. klin. Wchschr. 1892.

2) Bouchard, *Thérap. des maladies infect.* Paris 1889.

3) Rosenbusch, Ueber Creosotinjectionen bei Lungentuberculose. Wien. med. Presse. 1885.

4) Frey, Die Behandlung der Lungentuberculose mittelst subcutaner Creosotölinjectionen. Wien. med. Doctoren-Collegium. 1893.

1. Die Möglichkeit, in kürzerer Zeit dem Organismus viel grössere Dosen beizubringen.
2. Das Fehlen der Idiosyncrasie.
3. Die genaue Dosirbarkeit.
4. Die Thatsache, dass gastrische und intestinale Störungen keine Contraindication für die Behandlung bilden.

In neuerer Zeit sind diese Versuche auch von Burlureaux¹⁾ wieder aufgenommen worden. Er giebt das Creosot in steigender Dosis bis 3,0, selbst 5,0 g. nicht als Specificum, wie er sagt, sondern, um die Epithelien zu modificiren und die Secretion dadurch zu regeln, dann als dynamogenes Mittel, um die normalen Functionen der Organe, besonders der Nerven wieder herzustellen. Nach Chaumier²⁾ ist ein Erfolg der Creosottherapie ausgeschlossen, wenn weniger als 2,0 g pro die gegeben werden. Thomalla³⁾ weist neuerdings auf die Wichtigkeit hin, möglichst grosse Einzeldosen zu geben, um dem Körper viel Creosot auf einmal einzuverleiben, weil sonst die Wirkung durch die rasche Ausscheidung paralysirt wird.

Was die Wirkung des Creosots betrifft, so wird von den meisten Autoren seine darmdesinfectirende Kraft zugegeben; es wirkt ferner tonisch, während ein directer Einfluss auf die Tuberkelbacillen wohl kaum anzunehmen ist. Diesbezügliche Versuche sind wiederholt angestellt worden, so z. B. von Bouchard, der Folgendes fand: 0,8 Creosot auf 1000 hindern die Entwicklung der Tuberkelbacillen in Glycerinbouillon, 0,5 auf 1000 in Blutserum. Beim Hasen wird durch tägliche Gaben von 0,25 per Kilogramm Körpergewicht eine Immunität gegen die Impfung mit Tuberkelbacillen erreicht. Thiere, die nach drei Monaten getödtet worden waren, zeigten keine Spur einer Erkrankung.

Auch daraus wollte man die antiputride Wirkung des Creosots schliessen, dass das Urobilin aus dem Harn verschwindet. Nach der Annahme, dass sich dieses durch Zersetzung der Galle im Darmcanal bildet, würde sein Verschwinden im Anschluss an Creosotclysmen dessen antiputride Wirkung nachweisen (Pégurier⁴⁾).

Die Hauptwirkung des Creosots ist aber sicher eine indirecte. Das giebt auch Sommerbrodt zu: „Das dem menschlichen Organismus resp. der Zellen- und Gewebsflüssigkeit zugeführte Creosot verändert den Nährboden für die Tuberkelbacillen derart, dass die vorhandenen Colonien darauf nicht gedeihen können“. Eine ganz analoge Ansicht hat bekanntlich Buchner hinsichtlich des Arsens ausgesprochen (siehe daselbst).

1) Burlureaux, Quelques considérations sur la médication créosotée. Bull. gén. de thérap. 1899.

2) Chaumier, Semaine médicale. 1892. pag. 383. — Creosote and some of its derivatives. Lancet. 1898.

3) Thomalla, Heilung einer Meningitis tuberculosa. Berl. klin. Wchschr. 1902.

4) Pégurier, Traitement rationel de la tuberculose pulmonaire etc. Paris 1901.

P. Guttman theilt über seine diesbezüglichen Versuche folgendes mit (cit. nach Sommerbrodt):

„Das Creosot sei ein gutes Antisepticum und verhindere auch, wie Koch fand, im Culturglase das Wachsthum der Tuberkelbacillen. Um zu prüfen, was bis jetzt noch nicht geschehen ist, wie stark antiseptisch das Cresot wirkt, habe er an 13 pathogenen und 4 nicht pathogenen Mikroorganismen in folgender Weise Versuche angestellt. 10 cem Nährgelatine wurden verflüssigt und mit einem genau abgemessenen Theile einer 5 proc. verdünnten alkoholischen Creosotlösung gut vermischt: dann liess man die Gelatine wieder erstarren. Es wurden so Mischungen hergestellt, welche $\frac{1}{4000}$, $\frac{1}{2000}$, $\frac{1}{1000}$ etc. Creosot enthielten. In diese Mischungen wurden Reinculturen von Mikroorganismen eingepft, gleichzeitig auch Controlimpfungen (in blosser Gelatine) angestellt. Von den 17 Mikroorganismenarten wuchsen 13 nicht mehr in einer Nährgelatine, welche $\frac{1}{2000}$, eine Anzahl von ihnen noch nicht in einer solchen, die $\frac{1}{4000}$ Creosot enthielt. Auch die 4 übrigbleibenden von den 17 Mikroorganismenarten hatten bei einem Creosotgehalt der Mischung von $\frac{1}{2000}$ bis $\frac{1}{1000}$ die Grenze erreicht, wo sie sich zu entwickeln aufhörten. Im Allgemeinen lag bei den zahlreichen Versuchen die Grenze der Entwicklung bei einem Creosotgehalt von $\frac{1}{3000}$ bis $\frac{1}{4000}$. Ziemlich analog dürften sich auch die Tuberkelbacillen verhalten“.

Sommerbrodt bemerkt dazu:

„Aus diesen Versuchen ist gestattet, zu schliessen: je grösser der Procentgehalt des Nährbodens an Creosot ist, desto grösser wird die Wahrscheinlichkeit, die Entwicklung der Mikroorganismen zu hemmen. Hieraus ergibt sich die practische Folgerung, dass die Aussichten bei der Behandlung der Tuberculose wachsen mit der Menge des Creosots, welche ein Patient aufnehmen kann. Dies entspricht aber wieder den Erfahrungen, welche ich seit langer Zeit gemacht habe und welche ich in meinem Aufsatze in die Worte zusammenfasste: „Je mehr Creosot pro die vertragen wird, desto besser die Wirkung“.

„Im Verlauf dieses Jahres habe ich daher stetig mich bemüht, die Richtigkeit gerade dieses Satzes zu prüfen und fühle ich mich gedrängt, schon jetzt auszusprechen, dass ein Hinausgehen über die bisherige Maximaldosis — 0.45 pro die — überall da geboten ist, wo das Medicament gut vertragen wird, und dies ist, trotz aller theoretischen Raisonnements hierüber, die Regel, wenigstens bei der Darreichungsform, wie ich sie empfohlen habe und bei den besten Präparaten. Ich trage jetzt nicht das geringste Bedenken, in raschem, alle 4 Tage vorzunehmendem Ansteigen um eine Kapsel (0.05 Creosot): von 3 Mal 1 Kapsel bis auf 3 Mal 2, 3, 4, 5 — also schliesslich 15 Kapseln mit 0,75 Creosot pro die — dem Kranken zu geben, womit ich nicht sagen will, dass damit die äusserste Grenze des Erlaubten erreicht sei, und kann versichern, dass meine hohe Meinung von dem heilenden Einfluss des Creosots, die ich bisher schon hatte, in dem Maasse noch gewachsen ist, als ich mit der Darreichung noch dreister geworden bin“.

Es wäre nach Guttman's Versuchen nothwendig, so viel Creosot zu geben, dass immer 1,0 g im Körper circulirt. Aber selbst wenn das zu erreichen sein sollte, so muss, wie ich glaube, noch lange nicht dasselbe Resultat auftreten wie im Reagenzglase, d. h. eine Unmöglichkeit der Weiterentwicklung der Tuberkelbacillen. Denn wir sind nun einmal nicht berechtigt, ohne weiteres den Erfolg von Laboratoriumsversuchen auf den Menschen anzuwenden, da ja im lebenden Organismus noch eine ganze Reihe anderer Momente mitspielt, die für Experimente im Laboratorium nicht in Betracht kommt. Für die Richtigkeit dieser Ansicht scheint auch die practische Erfahrung zu sprechen: Die Zahl der durch Creosot geheilten Fälle müsste viel grösser, das plötzliche, der Medication folgende Stillstehen des Processes viel eclatanter sein, wenn es nur nöthig wäre, ein Gramm Creosot im Körper circuliren zu lassen, um das Wachsthum der Tuberkelbacillen zu hindern. Es wurden ja von verschiedenen Aerzten gar nicht selten so grosse Dosen gegeben, dass man die verlangte Creosotmenge im Körper annehmen kann; so giebt z. B. Savoir¹⁾ das Medicament in Tagesdosen bis 15,0 g! Trotzdem aber wird auch in solchen Fällen kaum je ein sofortiges Stillstehen des Processes als Ausdruck für die Entwicklungshemmung der Tuberkelbacillen zu beobachten sein.

Auch die z. B. von Penzoldt²⁾ angeregte Frage, wie das in Circulation befindliche Creosot mit den innerhalb der (gefässlosen!) Tuberkel liegenden Bacillen in Berührung kommt, ist nicht ganz unwesentlich. In einem jüngst erschienenen Aufsatz über Heilung der Meningitis tuberculosa weist Thomalla auf dieses Moment hin und stützt sich darauf, „dass oft genug feinere und gröbere Gefässe bis dicht an den Tuberkel herantreten. Aus diesen Gefässen kann nun genügend mit Creosot vermengte Flüssigkeit austreten, die in den Tuberkel mit übergeht, das Gewebe mit Creosot durchtränkt und für das weitere Gedeihen der Bacillen untauglich ist.“

Viel näherliegend aber als die bactericide Wirkung ist die auch von Sommerbrodt selbst gegebene Erklärung, die Hauptveränderung betreffe die Gewebe des Körpers. Offen bleibt allerdings die Frage, ob die Zellen des Organismus durch das im Körper kreisende creosothaltige Blut selbst so umgestimmt werden, dass sie dem Tuberkelbacillus gesteigerten Widerstand zu leisten vermögen, oder ob diese vermehrte Kraft der Abwehr darauf zurückzuführen ist, dass die ganze Constitution eine bessere wird, der Appetit zunimmt, die Ernährung gesteigert wird, ob wir es mit anderen Worten mit einem directen chemischen Einfluss auf die Zelle oder aber auf den Organismus

1) Savoir, Essais thérapeutiques dans la tuberculose pulmonaire au moyen de doses élevées de créosote. Acad. de. méd. 1893.

2) Penzoldt, Behandlung der Lungentuberculose. Penzoldt und Stintzing's Handbuch der speciellen Therapie. Band. III.

als ganzes zu thun haben. Uebrigens wird gelegentlich der Besprechung der Creosotderivate noch darauf eingegangen werden.

Uebrigens wäre eine antiseptische Wirkung des Creosots auch insofern denkbar, als es auf Secundärbakterien deletär einwirken und dadurch einer Mischinfection entgegenarbeiten könnte. Auch dafür gilt das schon bezüglich der Tuberkelbacillen gesagte.

Von mancher Seite wird auf die Wirkung des Creosots als Balsamicum hingewiesen: da ein Theil durch die Lungen ausgeschieden wird, wirke es auf die Alveolarepithelien günstig ein, was sich ganz besonders bei Bronchoblenorrhoe zu erkennen gebe. (Pégurier).

Bernheim¹⁾ stellt die physiologischen Eigenschaften und Wirkungen des Creosots in folgender Weise zusammen:

1. Seine antiseptische Kraft ist gleich der der Carbolsäure.
2. Es wird leicht von der Haut und den Schleimhäuten resorbiert.
3. Die Ausscheidung erfolgt durch die Nieren, in geringerem Maasse auch durch die Lungen.
4. Local erzeugt es auf der Haut und den Schleimhäuten ein Gefühl von Brennen, bei längerem Contact eine Verbrennung.
5. Seine Allgemeinwirkung äussert sich verlangsamen auf die Respiration, auf den Magen reizend, eventuell sogar eine interstitielle Entzündung hervorrufend, auf die Ernährung der Phthisiker wirkt es fördernd ein, während es die Gesunden nicht beeinflusst.

Hinsichtlich der therapeutischen Wirkung äussert sich Guiter²⁾ etwas abweichend von den anderen Autoren. Er glaubt, dass das Creosot ausser der allgemein stimulirenden, dynamischen Wirkung in den meisten Fällen auch eine irritative Localwirkung entfalte, die manchmal für den Kranken gefährlich werden und sich der Tuberculinwirkung analog in vermehrtem Blutandrang, Hämoptoe, Dyspnoe, Fieber u. dgl. äussern könne. Andererseits aber bewirke diese irritative Reaction um die bacillären Herde herum eine therapeutische Fluxion, rufe eine Phagocytose und eine physiologische antibacilläre Thätigkeit hervor. In diesen Fällen käme der Creosotmedication wirklich ein heilender Effect zu. Um ihn zu erreichen, sei es aber absolut nicht nöthig, hohe Dosen zu geben. Diese seien im Gegentheil gefährlich, hinsichtlich des Allgemeinzustandes und der Nierenfunction.

Im Hinblick auf das Gesagte ergeben sich die Indicationen und Contraindicationen für die Creosotmedication von selbst: Ausgeschlossen ist das Präparat, wenn es Verdauungsstörungen macht, bei Lungenblutungen (siehe Guiter), sowie bei Nierenkrankheiten (wegen der Ausscheidung).

1) Bernheim, La tuberculose et la médication créosotée. Paris 1901.

2) Guiter, La créosote dans la tuberculose pulmonaire. Gaz. hébdom. de méd. et de chir. 1896.

Vergiftungen mit Creosot sind nur selten beobachtet worden. Lewin¹⁾ schreibt darüber: „Bei einem Kinde betrug die tödtliche Dosis 20 Tropfen bis 1,8 g. Hiernach trat der Tod nach 17 Stunden ein. Eine Erwachsene starb nach 7,2 g nach 36 Stunden, während eine andere noch nach Trinken von ca. 20 g genas.“ Giftige Dosen rufen beim Menschen die verschiedensten Symptome hervor, darunter am constantesten Speichelfluss, Würgen, Brechreiz, Erbrechen, Collaps mit Kühle der Extremitäten, unfühlbarem Puls. Verengerung und Reactionslosigkeit der Pupillen. Erscheinungen einer schweren toxischen Enteritis, Absonderung einer sehr geringen Menge dunklen Harnes etc.

Trotz der unzweifelhaft günstigen Beeinflussung mancher Fälle von Tuberculose durch eine systematische Creosottherapie, stellte sich doch die intensive Aetzwirkung des Präparates auf die Intestinalschleimhaut seiner practischen Anwendung immer hindernd in den Weg. Giebt doch Bourget (cit. nach Bernheim) an, er habe bei einer Autopsie an jenen Stellen des Magens, an denen sich die Creosotkapseln geöffnet hatten, „des nodules d'inflammation“ gefunden. Man war daher bald bestrebt, an Stelle des Creosots seinen wirksamen Bestandtheil, das von Sahli²⁾ entdeckte **Guajacol** zu setzen. Es ist das der Brenzcatechinmonomethyläther mit der Formel $C_6H_4(OH)(OCH_3)$, zu 60—90 pCt. in gutem Creosot enthalten. Man gewinnt es durch Verestern des Creosots, Crystallisation des Guajacolesters und Verseifen desselben. Andererseits aber kann es synthetisch durch Methylieren des Brenzcatechins gewonnen werden. Wegen der Schwierigkeiten der Methode wird aber diese Darstellung des chemisch reinen Guajacols ebenso wenig practisch durchgeführt wie die des anderen wirksamen Bestandtheils des Creosots, des Monomethyläthers des Homobrenzcatechins, Creosol, $OH.C_6H_3(CH_3).(OCH_3)$.

Nach Löbisch³⁾ müssen diese beiden Substanzen weniger giftig und stärker antiseptisch wirken, da der Ersatz von Kohlenwasserstoffen durch Methylgruppen die Giftigkeit aromatischer Verbindungen herabsetzt, die antiseptische Kraft aber erhöht.

Therapeutisch haben wir es, wie bemerkt, in der Regel nicht mit dem synthetisch gewonnenen Guajacol, sondern dem sogenannten medicinalen Guajacol zu thun; während jenes farblose, krystallinische Massen bildet, die in Alcohol, Aether und Wasser löslich sind, bei 33° C. schmelzen und bei 205° sieden, ist das medicinale Guajacol eine farblose Flüssigkeit von aromatischem Geruch, die in Wasser schwer, in Alcohol, Aether und Fetten leicht löslich ist und Spuren von Creosot, Xylenolen, Veratrol und chinonartigen Substanzen enthält.

1) Lewin, Lehrbuch der Toxicologie. Wien, Leipzig 1897.

2) Sahli, Ueber den Ersatz des Buchenholzcreosots in der Behandlung der Phthise durch Guajacol. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1887.

3) Löbisch, Guajacol. Eulenburg's Real-Encyklopädie. Bd. IX.

Das Guajacol wurde ursprünglich mit Wasser und Spiritus u. zw.

Rp.

| | |
|---------------------------|---------|
| Guajacol. puriss. | 1,0—2,0 |
| Aqu. dest. | 180,0 |
| Spirit. Vin. | 20,0 |

ferner mit Tinct. Gentianae, Wein, Leberthran etc. innerlich gegeben. Bourget empfiehlt unter dem Namen „méthode intensive“ die gleichzeitige Verabreichung des Guajacols per os und per Clysm. Ebenso sind subcutane Injectionen des in Oleum amygdalarum gelösten Präparates vorgenommen worden. Gerade nach dieser Art der Anwendung ist die temperaturerniedrigende Wirkung des Guajacols beobachtet worden (Meissen)¹⁾, allerdings unter starkem Schweissausbruch.

Die chemisch-physiologische Wirkung des Guajacols ist desinficirend, besonders bezüglich des Magendarmtractes, indem abnorme Gährvorgänge aufgehoben, Bacterienproteine paralysirt, die Assimilation der Nahrung gefördert wird; es wirkt ferner — wegen der freien Hydroxylgruppe — antipyretisch; die Secretion der Bronchialschleimhaut und der Nieren wird gesteigert. Bei seiner internen Anwendung entfaltet es aber — wie das Creosot — ätzende Eigenschaften.

Seine bactericide Wirkung wurde besonders hinsichtlich des Erysipels von Villa²⁾ studirt: es wirkt nicht nur deletär auf den Streptococcus, sondern auch auf dessen Toxine. Die Entwicklung dieses Coccus wird durch Concentrationen von 1 : 1000 aufgehoben, bei 1 : 5000 sehr geschwächt. Getödtet wird er durch 1 : 1000 in 16, durch 6 : 1000 in 4 und durch 10 : 1000 in 2 Minuten. Dagegen werden die Effecte des Toxins bei peritonealer Einführung schon bei Behandlung mit 1 : 5000 Guajacol aufgehoben; die Wirkung der sonst absolut tödtlichen intravenösen Einspritzung wird durch 1 : 100 paralysirt.

Im Harn tritt nach grösseren Guajacolgaben ein noch nicht näher bestimmter organischer Körper auf, welcher durch Salzsäure in zähen, schleimigen Flocken gefällt wird und möglicher Weise durch Verstopfung der Harnkanälchen zu schweren Störungen des Organismus führt (S. Fränkel)³⁾. Auch Peptonurie ist von manchen Autoren beobachtet worden.

Marfori⁴⁾ hat die Giftwirkung des Guajacols experimentell studirt: Es ruft bei Fröschen in kleinen Dosen klonische Krämpfe hervor.

1) Meissen, Therap. Monatshefte. 1889. IX.

2) Villa, L'azione del guaiacolo sullo streptococco dell' erisipela. Pammatone. 1898. II.

3) S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehung zwischen chemischem Aufbau und Wirkung. Berlin 1901.

4) Marfori, Ricerche chimiche e fisiologiche sul guaiacolo. Ann. di chim. 1890.

an die sich allgemeine Lähmungen schliessen, höhere Dosen führen sofort zu Paralyse. Bei Säugethieren treten die Krämpfe mehr in den Hintergrund, nur ein allgemeiner Tremor wird constatirt. Sehr hohe Dosen setzen den Blutdruck bei gleichzeitiger Beschleunigung der Herzaction herab, lähmen Herz und Vasomotoren und führen so zum Tode.

Vergiftungen beim Menschen wurden nur selten beobachtet. In einem Falle ergab die Section Entzündung der ersten Verdauungswege, Schwellung der Milz, acute hamorrhagische Entzündung der Nieren. Im Urin war Eiweiss, Blutfarbstoff, Cylinder, Gallensäure und ein eigenthümliches Sediment vorhanden, das eine Verbindung des Guajacol darstellte und auch in den Harnkanälchen aufgefunden wurde. (Lobisch)¹.

Ueber die Ausscheidung des Guajacol hat Hensel² eingehende Versuche angestellt: Sie erfolgt in erster Linie durch den Harn, sowie den Speichel (Revello³), viel weniger durch die Lungen. Der Urin nimmt oft eine dunkle Farbe an, die meist schon bei seiner Entleerung vorhanden ist, manchmal aber erst bei Zersetzung des Harnes eintritt. Während in diesem Falle eine Spaltung der Creosotverbindungen vor sich geht, handelt es sich sonst um die Ausscheidung einer ungepaarten aromatischen Verbindung durch den Urin, wahrscheinlich Brenzcatechin, auf dessen Anwesenheit auch die schwarze Farbe des Carbolurins zurückzuführen ist. Ob freies Creosot im Urin erscheint, ist zweifelhaft.

Obne auf die ausführlich beschriebenen Versuche Hensel's einzugehen, seien nur die Schlusssätze angeführt:

„1. Das in den Magen-Darmcanal eingeführte Guajacol und Creosot wird bei kleinen Dosen hauptsächlich als Aetherschwefelsäure durch den Urin ausgeschieden; daneben tritt aber schon bei kleinen Dosen, nicht erst nach Sättigung der verfügbaren Schwefelsäure, noch eine andere guajacohaltige Substanz im Urin auf.“

2. Bei Einführung hoher Dosen erscheint im Urin eine, die Ebene des polarisirten Lichtes nach links drehende Substanz.“

Ausser dem Creosot und Guajacol versuchte man noch eine dritte Substanz, das **Guaethol**, den Brenzcatechinmonoäthyläther, vom Guajacol dadurch verschieden, dass in das Brenzcatechin statt der Methylgruppe die Äthylgruppe eingeführt ist. Da dem Guaethol vor allem analgetische Wirkungen zukommen, so wurde es besonders bei Neuralgien ausserlich mit Chloroform, Vaseline, Glycerin, ferner zu Blasen-ausspülungen, subcutanen und intramuscularen Injectionen empfohlen, aber wegen der dem Guajacol analogen Eigenschaften auch intern bei

1) Lobisch, Die neueren Arzneimittel in ihrer Anwendung und Wirkung, Wien, Leipzig 1895.

2) Hensel, Ueber Resorption und Ausscheidung des Guajacols und Creosots bei Pathosikern. Inaug.-Dissert. Königsberg 1894.

3) Revello, Sulla eliminazione del guajacol per la via aerea. Arch. ital. di clin. med. 1897.

Tuberculose versucht. Da die Herstellung theurer ist, besondere Vorzüge aber fehlen, dürfte es kaum allgemeine Anwendung finden.

Die Giftigkeit und Aetzwirkung, die das Creosot und Guajacol mit der Carbolsäure gemein haben, und die immer die Gefahr einer Gastroenteritis mit sich bringen, die Wasserunlöslichkeit, der schlechte Geschmack setzen der Anwendung der genannten Stoffe meist unübersteigliche Schranken. Es ist ja jedem Practiker zur Genüge bekannt, wie oft Kranke kritiklos mit Creosot weiterbehandelt werden oder es — ohne einen Arzt zu fragen — fortwährend nehmen, wiewohl andauerndes Aufstossen, nicht zu tilgender Creosotgeschmack, Appetitlosigkeit und schwere Verdauungsstörungen eine Contraindication bilden. Ich war aus diesen Gründen ganz von der Creosottherapie abgekommen, weil ich diese Folgen stets fürchtete.

So war man denn bemüht, Derivate dieser Stoffe darzustellen, denen diese Eigenschaften nicht innewohnen, die aber die günstigen Wirkungen des Creosots besitzen. Das Resultat dieser Versuche ist eine lange Reihe von Medicamenten, die alle hier ausführlich zu besprechen zu weit führen würde. Es sollen daher nur jene Präparate eingehender gewürdigt werden, die für die Praxis einen thatsächlichen Werth besitzen.

Vorher muss noch betont werden, dass bei den meisten Creosotderivaten die Wirkung nicht nur von dem Präparat allein, sondern sicher auch von der individuellen Reactionsfähigkeit abhängt. Diese ist bei verschiedenen Menschen eine verschiedene. Ganz besonders tritt dies allerdings beim Creosot selbst zu Tage, doch kann man auch bei den meisten wasserlöslichen und geschmacklosen Derivaten ab und zu auf Patienten stossen, die das Mittel nicht vertragen. In der Regel sind es schwere, oft langdauernde Störungen des Gastrointestinaltractus, profuse Schweisse, schwarzer Urin, die als Folgen der Intoleranz erscheinen; ausserdem kann bei höheren Dosen ein rauschartiger Zustand, subjectives Kältegefühl und thatsächliche Hypothermie (bis 33°) mit folgender colossaler Temperatursteigerung (bis 41°) eintreten, worauf der Tod im Coma erfolgen kann. Die verschiedene Toleranz wurde von Burlureaux als prognostisches Hilfsmittel erwähnt, insofern als in günstig verlaufenden Fällen das Medicament gut vertragen wird (cit. nach Penzoldt).

Um aus irgend welchen wirksamen Körpern mit unangenehmen Nebenwirkungen solche herzustellen, denen bei gleicher physiologischer Wirkung die Nebenwirkung fehlt, stehen uns verschiedene chemische Methoden zu Gebote. Vor Allem kommt das Nencki'sche Salolprincip in Betracht: Die ätzende Nebenwirkung der Phenole kann dadurch paralysirt werden, dass statt des Phenols ein neutraler Ester in den Organismus eingeführt wird, der durch das esterverseifende Enzym im Darm zerlegt wird und so langsam und fortwährend die in kleinen Mengen abgespaltenen Componenten, (in unserem Falle Guajacol oder Creosot) zur Wirkung gelangen lässt. Am zweckmässigsten bedient man sich, um

aus Phenol einen nicht ätzenden geschmacklosen Körper zu erhalten, der Einführung von Kohlensäure oder Carbaminsäure in das Hydroxyl (s. Fränkel).

Auf diese Weise wurde zunächst das Creosotecarbonat oder Creosotal und das Guajacolcarbonat oder Duotal hergestellt.

Das **Creosotal** ist eine honigartige, dickflüssige, klargelbe Substanz, fast geruchlos oder nur leicht theerartig riechend, schwach bitter und rauchig schmeckend; es ist in Wasser unlöslich, mit Aether und Alkohol mischbar, in fetten Oelen löslich; durch Erwärmen oder Verdünnen mit Alkohol wird es dünnflüssiger; es enthält 92 pCt. Creosot und 8 pCt. Kohlensäure. Das Creosotal wird von Schleimhäuten und dem subcutanen Zellgewebe gleich leicht resorbirt; den Magen passirt es, wenn sein Chemismus normal ist, unverändert und wird erst im Darm in Kohlensäure und Creosot gespalten; dieses wird theils durch die Nieren, theils durch die Lunge ausgeschieden, weshalb der Urin dunkelbraun bis schwarz wird, die Athemluft mitunter einen aromatischen Creosotgeruch annimmt und auch im Sputum Creosot nachweisbar ist. Die freiwerdenden Creosotmengen sind zu klein, als dass dadurch eine Aetzwirkung zu Stande käme; sonst unterscheidet sich die Wirkung nicht von der des Creosots selbst, ist aber nicht so individuell verschieden, wie die des Creosots, so dass der Appetit angeblich niemals durch Creosotal leidet. Da die Spaltung sehr langsam vor sich geht, so erfolgt auch die Resorption allmählich, der Organismus steht daher unter einem fortwährenden Einfluss des Creosots (Reiner)¹⁾.

In Folge dieser zweifellosen Vortheile wurde es, zuerst von Chaumier im Jahre 1892, als Mittel gegen Lungentuberculose vorgeschlagen. Er gab es in Dosen von $\frac{1}{2}$ —3 Theelöffel pro die, eventuell mit Leberthran gemischt. Wegen seiner Ungiftigkeit können die Dosen sehr beträchtlich gesteigert werden, ja Gaborian (cit. nach Bernheim) will Kranken 20—25 g (!) pro die ungestraft gegeben haben. Ausser der Darreichung per os wird es auch im Klysma, subcutan, intratracheal (Mendel)²⁾ und in parenchymatöser Injection in das Lungengewebe selbst (Chaumier) gegeben.

Das **Duotal**, $\text{CO}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$, in derselben Weise aus dem Guajacol gewonnen wie das Creosotal aus dem Creosot, ist ein weisses, crystallinisches Pulver mit dem Schmelzpunkt 86—90 ° C., geruch- und geschmacklos, unlöslich in Wasser, von neutraler Reaction, ohne Aetzwirkung. Es enthält 90,5 pCt. reines Guajacol, chemisch an Kohlensäure gebunden. Bei gesunden Magenfunctionen passirt es den Magen unzerlegt, was Heukeshoven³⁾ durch folgenden Versuch nachwies: Setzt

1) Reiner, Zur therapeut. Verwendung des Creosotals. Therap. Wechschr. 1895.

2) Mendel, Behandlung der Tuberculose mit intratrachealen Injectionen flüchtiger Oele. Allgem. medic. Central-Ztg. 1899.

3) Heukeshoven, Experimentelles über die Wirkung des Thiocols bei Tuberculose. Bern 1899.

man Duotal mit frisch gehacktem Magen und Wasser 12 Stunden lang einer Temperatur von 37° aus, filtrirt nach dieser Zeit ab und versetzt das Filtrat mit wenig Eisenchlorid, so zeigt sich die für freies Guajacol charakteristische blaue Färbung nicht. Erst im Darme soll sich das Duotal durch Anlagerung von Wasser in Kohlensäure und Guajacol spalten, und zwar wird diese Spaltung hauptsächlich durch die Darmfäulniss bedingt. Dagegen wird Duotal schon im Magen Kranker, wo Gährungserscheinungen stattfinden, in ebengenannter Weise zerlegt. Das abgeschiedene Guajacol wirkt auf die Bacterien ein, vernichtet dieselben und befreit so den Magen von den Gährungsprocessen. Leider spielt sich dieser Vorgang bei Einführung des Duotals auch im Darm ab; die Darmfäulniss wird zum grössten Theil aufgehoben und damit die Zersetzung des Duotals in Guajacol und Kohlensäure verhindert. Die Folge davon ist, dass ein grosser Theil des eingenommenen Duotals unzersetzt in den Faeces abgeschieden wird.

Die Spaltung und Resorption des Guajacolecarbonats erstreckt sich, wie Hölscher¹⁾ betont, über den ganzen Dünndarm hin, geht aber sehr langsam vor sich; dagegen erfolgt die Ausscheidung sehr schnell. Oft kann schon nach 1/2 Stunde die Guajacolreaction im Harn nachgewiesen werden. Darum ist die Menge des circulirenden Guajacols eine constante, aber immer nur sehr geringe, seine Wirkung daher besonders milde.

Die Wirkung erklärt Hölscher in folgender Weise:

„Da das Guajacol als ätherschwefelsaures Salz den Körper verlässt, müssen wir annehmen, dass das aus dem Carbonat sich abspaltende Guajacol während der Resorption an Bluteiweissstoffe sich anlagert, und zwar mittelst des im Eiweissmolecüle enthaltenen Schwefels.

Diese Verbindung von Guajacol mit Eiweissstoffen muss in erster Linie eintreten bei denjenigen Eiweissstoffen, welche sich besonders durch chemische Reactionsfähigkeit auszeichnen. Das sind aber die stark giftigen, sogenannten labilen Eiweissstoffe, welche durch den Stoffwechsel der Bacillen erzeugt werden.

Die so entstandenen Verbindungen der giftigen Bacillenstoffwechselproducte mit Guajacol werden durch Sauerstoffaufnahme sofort weiter verändert, indem das Guajacol mit dem Schwefel des Eiweissmolecüls aus der Verbindung austritt und zu guajacolschwefelsaurem Salz oxydirt wird, während der Rest des Eiweissmolecüls weiter zerfällt. Diese Spaltungsproducte werden aus dem Blute ausgeschieden und gehen grösstentheils in den Harn über. Auf diese Weise wird durch Guajacolecarbonat das Blut dauernd entgiftet, d. h. continuirlich von den fortwährend producirt giftigen Stoffwechselproducten der Bacillen befreit. Der Organismus aber, der von diesen Giften, welche die Krankheitssymptome hervorrufen und die Körperkräfte so furchtbar zerrütten.

1) Hölscher, Weitere Mittheilungen über die Behandlung der Tuberculose mit Guajacolecarbonat. Berliner klin. Wochenschr. 1894.

befreit ist, wird alle seine Kräfte einsetzen können zur Vernichtung der Krankheits- und Giffterzeuger, der Bacillen, selbst.“

Man giebt das Duotal in halbgrammigen Einzeldosen, täglich 2–3 g, kann aber auch bis 6 g steigen, verschiedene Thierversuche — an Hunden, Kaninchen etc. — haben gezeigt, dass auch hohe Dosen anstandslos vertragen werden, so z. B. wurden einem Hund von 2400 g Körpergewicht innerhalb 3 Tagen 100 g Guajacolecarbonat gegeben, ebenso einem Kaninchen wochenlang grosse Dosen, ohne dass die Thiere irgend einen Schaden gelitten hatten.

Henkeshoven ist auf Grund seiner vergleichenden Thierversuche bezüglich des Duotals zu dem Resultat gekommen, dass es in vitro keine bactericide Wirkung entfaltet, auf das Allgemeinbefinden günstig einwirkt und eine allmähliche Gewichtszunahme bei den Versuchsthieren zur Folge hat. Im Organismus setzt es die Disposition für das Wachsthum der Tuberkelbacillen nicht herunter und hatte in dieser Beziehung das ungünstigste Resultat von allen Salzen ergeben, die er prüfte, ausserdem noch Thaeol a und b und Guajacolkalium.

Damit stimmen auch die am Krankenbett gemachten Erfahrungen überein: in der Mehrzahl der Fälle ist die Wirkung, besonders auf die Verdauung und dadurch den ganzen Ernährungs- und Kräftezustand eine sehr günstige. Holscher beobachtete sogar wesentliche Veränderungen des objectiven Befundes, „Aufhellung von Dampfungen und Schrumpfung vorhandener Cavernen“. Er geht so weit, zu sagen: „Darin liegt gerade der Werth des Guajacolecarbonats, dass dasselbe auch die vorgeschrittenen Stadien der Phthise zu heilen vermag, so dass ich selbst bei den ungünstigsten hygienischen Wohnungs- und Lebensverhältnissen einer Fabrikstadt, wo der Mangel an guter frischer Luft und der stete Aufenthalt des Patienten in den staubigen Arbeitsräumen die Behandlung sehr erschwert, des Oeffteren in kurzer Zeit hoffnungslos darniederliegende Arbeiter wieder erwerbstätig machen konnte“. Ob das alles wirklich mit dem Duotal zuzuschreiben ist, muss doch bezweifelt werden.

Unnethin aber dürfen wir in dem Guajacolecarbonat eines der besten, zweckmassigsten Creosotderivate erblicken, das warm zur Behandlung der Tuberculose empfohlen werden muss.

Uebrigens ist der Unterschied zwischen dem Duotal und dem Creosotal ein unwesentlicher; so wie das Creosot eine Mischung, das Guajacol die reinere Substanz ist, ebenso ist das Creosotal die weniger reine, das Duotal aber die reine Form. Die Differenz liegt weniger in der Wirkung, desto mehr aber in Preise, weshalb für die Praxis u. Spitalerie das Creosotal wohl mehr in den Vordergrund treten muss als das theurere Duotal.

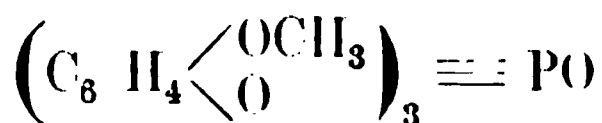
Eine geringere Anwendung in der Therapie als die Carbonate haben die Phosphite und Phosphate des Creosots und Guajacots wenigstens in Deutschland und Oesterreich gefunden, während in Frankreich gerade diese Creosotderivate auf Vorliebe gegeben werden. Das **Creosotphosphit**, *Creosotum phosphorosum*, *Phosphatol* von Bal-

land¹⁾ dargestellt, bildet eine dickliche, grellrothe, wenig nach Creosot riechende Flüssigkeit, die sich in Wasser, Alcohol, Aether und fetten Oelen löst, bei 140° C. siedet und ca. 90,5 pCt. Creosot enthält. Es wird vorzugsweise subcutan in öligen Lösungen gegeben.

Das analoge **Guajacolphosphit**, *Guajacolum phosphorosum*. Phosphorguajacol, $P(OC_6H_4OCH_3)_3$, ist ein krystallinisches Pulver von scharfem Geschmack und wenig ausgesprochenem Geruch, löslich in Wasser, sehr leicht löslich in Alcohol, Aether, Chloroform, Aceton, Benzin und fetten Oelen, bei 77,5° C. schmelzend. Es enthält 92,25 pCt. reines Guajacol. Auch das Guajacolphosphit wurde von Balland in die Therapie eingeführt. Seine Giftigkeit ist gering, so dass einem mittelgrossen Hund 6—8 g gegeben werden konnten, ohne dass er irgend welchen Schaden genommen hätte. Erst nach 16 g trat der Tod im Coma ein.

Das **Creosotum phosphoricum** oder Phosot enthält 80 pCt. Creosot und 20 pCt. Phosphorsäureanhydrid; es ist eine syrupartige, schwach nach Creosot riechende und schmeckende Flüssigkeit und wird besonders in Frankreich verwendet und bei Tuberculose in Dosen von 6,0 g pro die gegeben. Darauf soll Zunahme des Gewichtes, Verschwinden des Auswurfs und der Rasselgeräusche zu constatiren sein. Die Harnabsonderung nimmt zu, seine Acidität steigt. In dieser Zunahme der Acidität hofft man — wie an anderer Stelle eingehend auseinandergesetzt wird — ein die Entwicklung des Tuberkelbacillus hinderndes Moment zu besitzen. Angeblich reizt es die Nieren nie, wirkt weder caustisch, noch giftig, erzeugt keine Hypothermie, ja Bernheim behauptet, dass es Thiere gegen Tuberculose — wenn auch nicht absolut — immunisire.

Das **Guajacolum phosphoricum**, Phosphorsäureguajacyläther,



ist ein weissliches Crystallpulver, löslich in Alcohol, Chloroform und Aeton. Gilbert²⁾ schreibt darüber:

„Bei Einführung in den Verdauungskanal des Menschen und der Thiere durchwandert das Guajacolphosphat den Magen unzersetzt und wird erst im Darne gespalten, resorbirt und hauptsächlich durch den Harn wieder ausgeschieden. Das Präparat, das weit weniger giftig ist als das reine Guajacol, wurde bei Lungentuberculose in Dosen von 0,4—0,6 g täglich verabreicht und schien hier eine ähnliche Wirkung auszuüben wie das Guajacol und Creosot. Gegenüber den anderen Guajacolverbindungen spricht zu Gunsten des Guajacolphosphates sein höherer Guajacolgehalt: in dieser Beziehung bilden nur das Carbonat und das Phosphit eine Ausnahme, deren Guajacolgehalt jenen des Phosphates über-

1) Balland, Rép. de Pharmac. 1897. pag. 105.

2) Gilbert, cit. aus Merck's Berichten.

trifft. Andererseits besitzen aber das Phosphat und das Phosphit den Vortheil, dass bei ihrer Spaltung an Stelle der indifferenten Kohlensäure das therapeutisch wirksame Phosphorsaure- und phosphorige Säure-Molekül in Thätigkeit tritt. Obschon die Unlöslichkeit des Guajacol-phosphates in Oel, seine Verwendung in Form von Panselungen, interstitiellen Injectionen, Suppositorien und Lavements ausschliesst, so sichern ihm doch seine Geruch- und Geschmacklosigkeit, die Unlöslichkeit, Ungiftigkeit und Indifferenz gegenüber der Magenschleimhaut gewisse Vortheile, die es eines Platzes im Arzneischatze werth erscheinen lassen.⁴

Ueber die Ausscheidung der Creosot- und Guajacol-Phosphorverbindungen berichtet Berlioz folgendes: Die Phosphite, und zwar Guajacolphosphit, werden am schnellsten eliminirt. Von diesem wurden in 24 Stunden 94 pCt., vom Creosotphosphit in derselben Zeit 84 pCt. und vom Creosotphosphat 24 pCt. im Harn ausgeschieden. Auch das rectal eingeführte Guajacolphosphit wird sehr rasch eliminirt.

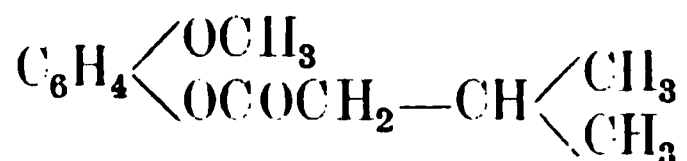
Die genannten Verbindungen sind ganz besonders in Frankreich ausserordentlich beliebt und werden von vielen französischen Collegen allen anderen Creosotderivaten vorgezogen. Ausser Bernheim äussert sich auch Bourreau¹ sehr günstig darüber: Untersuchungen, die er an einigen Kranken während der Behandlung mit Creosotphosphat hinsichtlich der Ausscheidung von Harnstoff, Phosphorsaure und der Acidität des Harns angestellt hat, haben ergeben, dass der Harnstoffgehalt des Harns ganz beträchtlich — bis zu 20 pCt. — zunimmt, dass auch die Acidität des Urins sehr bedeutend gesteigert wird, so dass der früher hypacide Harn nun deutlich hyperacid wird. In dieser künstlichen Schaffung eines hyperaciden Zustandes liegt, wie später noch auseinandergesetzt werden wird, eines der wichtigsten Mittel zur Bekämpfung der Tuberculose.

Bezüglich des Unterschiedes zwischen Phosphiten und Phosphaten äussert sich Bernheim folgendermaassen: Die Phosphite haben zwar gewisse Vortheile vor den Phosphaten, insofern als sie längere Zeit gegeben werden können, ohne dass eine Accumulirung einer Giftwirkung eintritt; trotzdem aber soll der grössten Mehrzahl der Tuberculösen das Creosotphosphat gegeben werden, während das Phosphit auf die torpiden, langsam verlaufenden Fälle mit Neigung zu Fettsatz beschränkt bleiben soll.

Verbindungen des Creosots und Guajacols mit Oelsäure, **Oleocreosot** und **Oleoguajacol**, dadurch erhalten, dass man Oelsäure und Creosot oder Guajacol im Verhältniss der Moleculargewichte mit Phosphor-trichlorid allmählich auf 135° erhitzt und nach Beendigung der Reaction die gebildeten Aether mit Wasser und Sodaauslösung wäscht, sind flüssige, in Wasser unlösliche Präparate, die phthiseotherapeutisch keine Bedeutung haben.

1) Bourreau, Influence de l'acide phosphorique combiné à la créosote sur la nutrition des tuberculeux. Congres pour l'étude de la tuberculose. Paris 1898.

Von den Verbindungen mit Valeriansäure kommt besonders das *Guajacolum valerianicum*, **Geosot**, Isovaleriansäureguajacyl-ester:

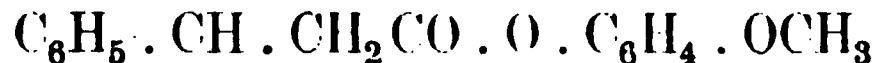


in Betracht. Es ist eine ölige Flüssigkeit, löslich in Alcohol und Aether. Siedepunkt bei 266° C. Die Verbindung ist ungiftig und reizlos.

Es wird, ebenso wie das **Creosotum valerianicum**, das von Grawitz¹⁾ zur Behandlung der Tuberculose empfohlen wurde, in Gelatinekapseln à 0,2 zwei- bis dreimal täglich gegeben, ohne Widerwillen genommen und wirkt auf den Magen-Darmtractus desinficirend, allgemein tonisirend ein.

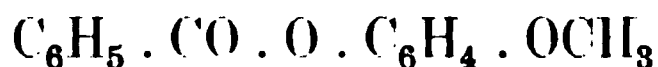
Der Gerbsäurecreosotester oder **Tanosal** ist ein amorphes, dunkelbraunes Pulver, schwach nach Creosot riechend, sehr hygroskopisch, in Wasser löslich. Es kommt nur in wässriger Lösung oder in Pillenform in den Handel. Kestner²⁾ hält das Tanosal für jenes Creosotpräparat, das von den Verdauungsorganen am leichtesten vertragen wird; es entfaltet keinerlei Aetzwirkung, spaltet als wirksame Componente Gerbsäure ab, soll ganz besonders auf die Bronchialschleimhaut secretvermindernd wirken, hat aber den grossen Nachtheil der starken Hygroskopicität.

Styracol, Zimmtsäureguajacoläther



das die Creosot- und Zimmtsäurewirkung verbinden soll (?), ferner

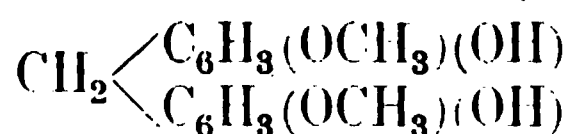
Benzosol, Guajacolbenzoat:



werden wenig verwendet.

Pneumin, ein gelbliches Pulver, durch Einwirkung von Formaldehyd auf Creosot erhalten, ist nach Jacobson³⁾ ein Gemenge der Methylenverbindungen der im Buchenholztheer sich findenden Phenole und deren Aether, Methylendiguajacol, Methylendieresol, Methylendi-p-Cresol etc. Es ist geruch- und geschmacklos, gänzlich ungiftig und frei von jeder Aetzwirkung auf Schleimhäute und erwies sich bei seiner Darreichung als Mittel, das immer gut vertragen wird, die Ernährung hebt und die subjectiven Beschwerden bei Tuberculose mildert. Man giebt es in Dosen von 2,0 g täglich oder mehr.

Pulmoform, durch Einwirkung von Formaldehyd auf Guajacol erhalten ist Methylendiguajacol:



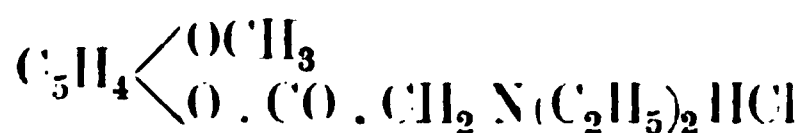
1) Grawitz, cit. aus Merck's Berichten.

2) Kestner, Therap. Monatshefte. 1896. XI.

3) Jacobson, Ueber Pneumin und Pulmoform. Die med. Woche. 1900.

hat das gleiche Aussehen wie Pneumin, dieselben physikalischen Eigenschaften und wird ebenso wie dieses von Jacobson und Silberstein¹⁾ zur Behandlung der Tuberculose empfohlen.

Einhorn tritt besonders warm für das **Guajasanol** ein: Durch Einwirkung substituierter Ammoniake auf die Chloracetylverbindungen von Creosot und Guajacol erhält man wasserlösliche Verbindungen, welche vor andern Creosotderivaten den Vorzug der besseren Resorptionsfähigkeit haben. Das salzsaure Salz des Diaethylglycocolguajacols mit der Formel:

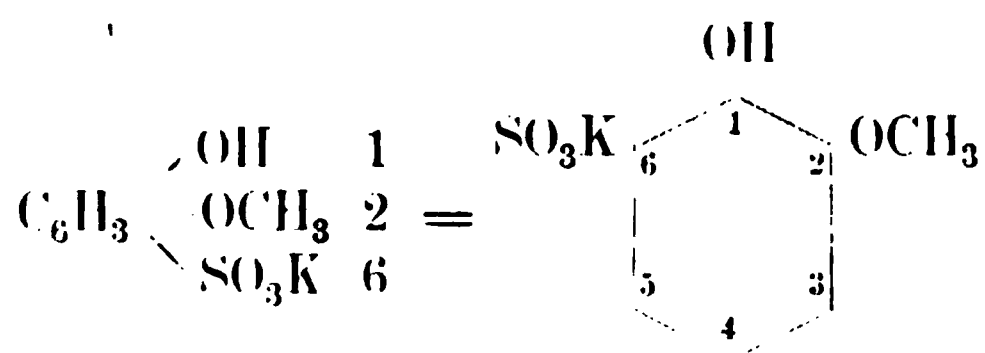


ist das von ihm empfohlene Guajasanol, ein schwach nach Guajacol riechendes, salzig bitteres Präparat, in weissen Prismen krystallisierend. Die Verbindung ist ungiftig, nicht ätzend, spaltet im Körper Guajacol ab und hat bactericide Wirkungen wie an verschiedenen Microorganismen, wie *Bacterium coli*, *Staphylococcus pyogen. aur.* etc. nachgewiesen ist.

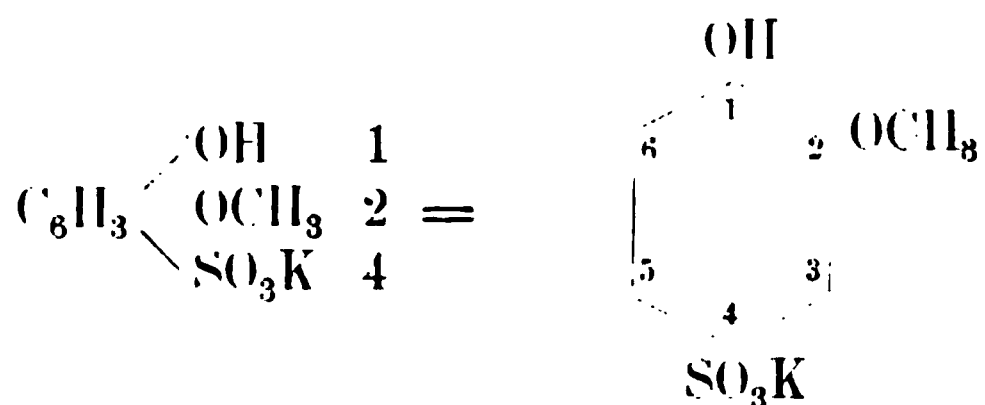
Man giebt es intern und subcutan in Dosen von 2,0—12,0 g pro die. Die Erfolge werden sehr gerühmt: tuberculöse Larynxgeschwüre sollen ohne Localbehandlung geheilt, tuberculöse Diarrhoeen verschwunden sein.

Ohne auf andere Creosotderivate, das **Guajacetin**, **Guacamphol** etc. und dessen Ersatzmittel, das **Solveol**, eine neutral reagirende Lösung von Cresol in cresotinsaurem Natron eingehen zu können, sei zum Schlusse nur noch zweier Verbindungen ausführlich Erwähnung gethan, des Thiocol resp. Sirolin und des Sulfosot.

Es handelt sich im **Thiocol** um eine Schwefelverbindung des Guajacols, und zwar wurden zwei Präparate hergestellt, das Kaliumsalz der Orthoguajacolsulfosäure (Thiocol a) mit der Formel



und das Kaliumsalz der Paraguajacolsulfosäure (Thiocol b) mit der Formel



1) Silberstein, Ueber Pneumin und Pulmoform. Die med. Woche. 1901.

Beide sind in Wasser löslich; Thiocol a färbt sich in wässriger Lösung mit Eisenchlorid veilchenfarben und bei Zusatz von Ammoniak weingelb, während dieselbe Reaction bei Thiocol b. erst grün, nach Ammoniak himbeerroth wird.

Die Wirkungen der beiden Präparate sind analoge, nur wird die Paraverbindung nach Heukeshoven schlechter vertragen als die Orthoverbindung, so dass für die Therapie nur das Thiocol a., das orthogujacolsulfosaure Kalium in Betracht kommt.

Es ist ein weisses, luftbeständiges, schwach salzig schmeckendes, geruchloses Pulver, in kaltem Wasser im Verhältniss 1 : 4, in warmen 1 : 1 löslich, hat weder ätzende Wirkungen auf Schleimhäute, noch giftige Eigenschaften, wie Thierversuche bewiesen haben; es enthält 52 pCt. Guajacol. Die Untersuchungen von Rossbach¹⁾ haben gezeigt, dass 72,75 pCt. des eingeführten Thiocol resorbirt werden, so dass es möglich ist, dem Körper dadurch grosse Mengen von Guajacol zuzuführen.

Er hat nachgewiesen, dass thierische Membranen auch durch sehr concentrirte wässrige Lösungen nicht corrodirt werden und dass bei Hunden selbst Dosen bis 30 g pro die (560 g in 6 Wochen!) keine Störungen, im Gegentheil Zunahme des Körpergewichtes zur Folge haben. Im Harn treten wesentlich vermehrte Mengen von Aethylsulfid auf. Subcutan wirkt eine 20procentige Lösung nicht reizend und wird vollkommen resorbirt. Intravenös injicirt ruft 0,1 in Lösung unter 1 pCt. keine Aenderung des Blutdruckes, in concentrirter Lösung aber starkes Sinken desselben, ohne Dyspnoe, hervor. Beim Menschen steigt die Menge des Gesamtschwefels im Harn, während der Stickstoffgehalt nur unbedeutend zunimmt.

Nach Heukeshoven besitzt das Thiocol stark reducirende Eigenschaften gegen Silber- und Eisenoxydsalze und entfärbt Permanganatlösungen sofort. Durch Oxydation mit letzterer wird der Benzolkern im Thiocol aufgebaut, und es resultiren im Filtrat schwefelsaures, oxalsaures und kohlsaures Kalium. Eiweiss wird durch wässrige Lösungen nicht gefällt.

Eingehende Versuche über die bactericide Wirkung des Thiocols hat Heukeshoven angestellt. Seine erzielten Resultate waren wenig ermunternd, denn sie ergaben, dass Thiocol dem Staphylococcus pyogen. aur., Bac. pyocyan. und Bac. anthracis gegenüber „absolut keine bactericide und nur in sehr starker Concentration eine schwach desinficirende Wirkung“ hat. Die Versuche in vivo, an Thieren mit möglichster Genauigkeit und unter Ausschluss aller Fehlerquellen angestellt, wurden nicht mit den hohen Dosen Rossbach's vorgenommen, vielmehr gab der Autor jene Mengen, die dem Maximum der practisch beim Kranken in Verwendung kommenden Dosen entsprechen. Das Resultat war im Allgemeinen insofern günstig, als bei allen, ausser einem Thier die Krankheit auf den Infectionsherd beschränkt blieb und sehr bedeutende Gewichtszunahmen eintraten. Er fasste daher die Resultate seiner Arbeiten über Thiocol in folgenden Sätzen zusammen:

1) Rossbach, Untersuchungen über Thiocol. Therap. Monatshefte. 1899.

„Thiocol a wirkte bei den Versuchen in vitro nicht bactericid und nur schwach wachstumshemmend in sehr starker Concentration.

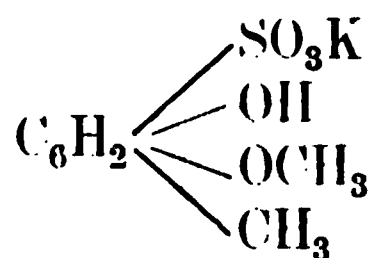
Bei den Thierversuchen hatte Thiocol a einen grossen Einfluss auf das Allgemeinbefinden, indem es in jedem einzelnen Falle eine fast plötzliche Erhöhung des Körpergewichts bei Verfütterung mit diesem Präparate zeigte.

Es übt, in den Organismus eingeführt, auch insofern einen günstigen Einfluss aus, als es manchmal als Specificum gegen Tuberculose wirkt, indem eine Verallgemeinerung von dem Infectionsherd aus verhindert wird und im Herde selbst die Tuberkelbacillen zu Grunde gehen“.

Was die practische Verwendung des Thiocol am Krankenbett betrifft, so giebt man es in Dosen von 3,0—6,0 g pro die, kann aber auch zu grösseren Dosen übergehen. So hat z. B. Schnirer¹⁾ bis zu 10,0, ja in einem Falle selbst 12,0 g pro die gegeben. Man lässt es in Pulverform, am besten in Oblaten oder in Lösung mit irgend einem Syrup nehmen. Es kommt auch als 10 proc. Thiocol-Orangensyrup unter dem Namen Sirolin in den Handel und wird dann esslöffelweise gegeben.

Die von Mendelsohn²⁾, Schnirer, Vogt³⁾ u. A. publicirten Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit des Präparates ergeben das übereinstimmende Resultat seiner Brauchbarkeit. So sagt z. B. Schnirer: „Jedenfalls verdient das Thiocol wegen seiner Ungiftigkeit, Reiz- und Geruchlosigkeit, wegen seiner Löslichkeit in Wasser, seiner hohen Resorbirbarkeit und seiner entschieden günstigen Beeinflussung des tuberculösen Processes einen hervorragenden Platz in der Therapie der Tuberculose.“

Das **creosotsulfosaure Kalium** oder **Sulfosot** verhält sich zum Thiocol wie das Creosot zum Guajacol. Es hat die Formel:



Die Hydroxylgruppe und die SO₃-Gruppe befinden sich in Orthostellung. Es ist eine dunkelbraune, im Wasser lösliche, syrupartige Flüssigkeit, die wegen ihrer Hygroskopieität nur in Form des Sulfosotsyrup in den Handel kommt. Das Präparat ist geruchlos, schmeckt bittersüss und ist frei von jeder Aetzwirkung. Schnirer äussert sich darüber:

„Nach den wenigen Versuchen, die ich damit gemacht habe, scheint mir die Wirkung des Sulfosotsyrups jener des Thiocols nicht im gering-

1) Schnirer, Zur medicamentösen Behandlung der Lungentuberculose. Klin.-therap. Wochenschr. 1899.

2) Mendelsohn, Zur medicamentösen Therapie der Lungentuberculose. Dtsch. Aerztezeitung. 1900.

3) Vogt, Zur Behandlung der Lungentuberculose mit Thiocol. Basel 1902.

ster nachzustehen. Ja Diejenigen, die das Creosot dem Guajacol voranzusetzen, dürften sogar den Sulfosotsyrup dem Thiocol vorziehen. Jedenfalls ist der Sulfosotsyrup viel billiger als Thiocol und verdient schon aus diesem Grunde namentlich in der Kassenpraxis Verwendung.

In allerjüngster Zeit sind einige neue Präparate eingeführt worden, so das **Aphthisin**, das die Vortheile des Creosot mit denen des Ichthivol (siehe daselbst) verbinden soll, es ist eine Verbindung von guajacolsulfosaurem Kalium und Petrosulfol, d. i. Ichthivolsaurem Ammonium, gleichwerthig dem Ichthivol. Es kommt wegen seiner Hygroskopieität nur als Aphthisinsyrup oder in Gelatinekapselform in den Handel. Die bisherigen Resultate sollen sehr günstige gewesen sein (Frieser¹).

Eine andere Verbindung des Creosots mit Ichthivol, das **Ichthosot**, ist schon vor einiger Zeit von Goldmann propagirt worden. Es wird in Form der Ichthosotpillen oder in Lösung gegeben und wirkt, wie Goldmann² sagt, „auf den tuberculösen Process der Lungen insofern heilend, als sich das Allgemeinbefinden des Patienten hebt, als sich der Lungenbefund bedeutend bessert und bei genügend lange fortgesetzter Behandlung ganz ausheilt. Das beweist das allmähliche Schwenden und schliessliche Fehlen von Tuberkelbacillen und elastischen Fasern im Sputum. Die Wirkung des Ichthosots erklären wir durch die gewesensparende Eigenschaft und durch directe Einwirkung auf die Lunge.“ Eingehende Prüfungen des Ichthosots, die es gestatten, auf Grund eines grossen statistischen Materials seine Wirkung ebenso zu beurtheilen wie die der anderen Creosotderivate, stehen noch aus.

Auch die Einführung des **Oresols** in die Therapie ist neueren Datums. Es handelt sich in ihm um einen Guajacolester, der wasserlöslich und frei von jeder Aetzwirkung ist, weil die Hydroxylgruppe estert ist; im Darm spaltet sich das Oresol langsam, so dass das Guajacol successive zur Wirkung gelangt. In Form des Oresolsyrups ist das Präparat von angenehmem Geschmack und wird gern genommen. Es soll mächtig appetitanregend wirken. Die in der Heilanstalt Altesse erst kurz vor Abschluss dieser Arbeit angestellten Versuche gestatten nur noch kein definitives Urtheil über seine Wirksamkeit. Dasselbe gilt für das nur erst jetzt zu Versuchszwecken überlassene Creosot- und Guajacolurethan das **Trocresin** und **Monotal**.

Mit der vorstehenden Aufzählung sind die heute existirenden Creosotpräparate noch keineswegs erschöpft; doch wurde der Umfang der Besprechung zu sehr anwachsen, wenn auch noch auf alle anderen Medicamente aus dieser Gruppe eingegangen würde. In der Praxis hat man an den Genannten übergengend, auch unterscheidet sich die chemische

1 Frieser, Zur Behandlung d. Lungentuberculose. Med.-chir. Centralbl. 1902.

2) Goldmann, Ueber die Behandlung der Lungentuberculose mit Creosotum carbonicum etc. Wiener klin. Wochenschr. 1898. — Die Behandlung der Lungentuberculose etc. Wiener med. Presse. 1901.

Wirkung der verschiedenen Präparate zu wenig von einander, als dass alle für sich besprochen werden mussten.

Um die Bedeutung der Creosottherapie zu resumieren, folgen ich u. A. den Worten Bernheim's, dessen Monographie die ausführlichste über diesen Gegenstand ist.

Die bactericide Wirkung des Creosots, d. h. die Hemmung der Entwicklung der Tuberkelbacillen innerhalb des menschlichen Körpers hat sich zum Mindesten nicht beweisen lassen. Sie kann also im günstigsten Falle nur eine indirecte sein, sei es, dass die vom „Creosotblut“ gespeisten Gewebe einen schlechten Nährboden für die Bacillen abgeben, sei es, dass die Widerstandskraft des Organismus selbst erhöht wird. Diese dynamogene Wirkung des Creosots und seiner Derivate ist zweifellos. Auch sie kann auf verschiedene Weise erklärt werden: durch die Verbindung des Creosots mit den von den Bacterien producierten giftigen Eiweisstoffen (vide Holscher) können die Toxalbumine neutralisirt werden; ebenso schreibt man dem Creosot „sclerogene“ Eigenschaften zu; schliesslich ist es möglich, dass der Körper durch das Medicament zur vermehrten Bildung von Abwehrstoffen, gesteigerter Zellbildung oder Phagocytose angeregt wird.

Wichtig in dieser Hinsicht ist eine schon vor Jahren von Arloing¹⁾ nachgewiesene Thatsache; das natürliche Serum kann durch verschiedene therapeutische Agentien, so durch Eucalyptol, Sublimat und auch durch Creosot so umgestimmt werden, dass es homogene Tuberkelbacillenculturen agglutinirt. Wenn also das Creosot im Stande ist, im Serum eine Veränderung hervorzurufen, die als Abwehrausdruck des Organismus aufzufassen ist, so können wir in ihm ein, wenigstens indirect, specifisch wirkendes Präparat erblicken.

Nun wird aber dem Wunsche, das Creosot in grosseren Dosen, die nach Guttman²⁾ nothig sind, dem Körper einzuverleiben, dadurch ein Hinderniss gesetzt, dass das Mittel in dieser Menge aufhört ein Medicament zu sein, vielmehr anfängt, ein eiweisseeoagulirendes Gift zu werden.

Der Ersatz des Creosots durch seine Derivate hat diesem Dilemma ein erfreuliches Ende bereitet. Denn diese sind nicht giftig, wodurch die Verabreichung grosser Dosen möglich wird; die Abspaltung des Creosots respective Cinacols findet erst im Darm statt und erfolgt langsam und continuirlich; dadurch fällt jede deletäre Wirkung auf den hinsichtlich seines Chemismus normalen Magen weg und dem Blute werden unausgesetzt kleine Creosotmengen zugeführt.

Weiter sind für die Wirkung des Creosots ausser seiner darmdestruirenden und allgemein tonisirenden Kraft sein Einfluss auf die Circulation und die Temperatur von Bedeutung.

1) Arloing, Gaz. des hôpitaux. 1898, pag. 639.

2) P. Guttman, Die antiseptische Wirkung des Creosots u. seine Empfehlung gegen Lungenschwindsucht. Zeitschr. f. klin. Med. 1887.

Der Ansicht Guiter's, dass das Creosot in Folge einer irritativen Localwirkung eine therapeutische Fluxion um die tuberculösen Herde herum erzeuge und deshalb dem Tuberculin vergleichbar sei, wurde schon Erwähnung gethan. Auch Lorot (cit. nach Bernheim) sah bei Versuchsthieren nach grossen Dosen eine — selbst tödtliche — Blutüberfüllung in den Lungen eintreten. Mit Rücksicht auf die Beziehungen der Blutfülle innerhalb der Lungengefässe auf den Verlauf der Tuberculose stellt sich Bernheim vor, dass durch diese reichlichere Blutversorgung der Lunge die Tuberculose ebenso aufgehalten werde, wie nach der Rokitansky'schen Lehre durch Vitien des linken Herzens¹⁾. Das Bindeglied müsste nach unseren heutigen Ansichten in der bacterioiden Wirkung des Blutserums gesucht werden (wie im Anhang zur Besprechung der Zimmtsäurewirkung ausführlicher auseinandergesetzt werden wird).

Auch die temperaturherabsetzende Wirkung ist als Erklärung für den Werth des Creosots ebenso herangezogen worden, wie der Umstand, dass es bei seiner theilweisen Elimination durch die Lungen die Heilwirkung eines Balsamicum entfalte. Nur nebenbei sei bemerkt, dass in jenen Fällen, in denen ein Creosotderivat in öligem Lösung angewendet wird, dem Lösungsmittel zwar theoretisch ein Einfluss auf die Ernährung des Kranken zugesprochen werden kann, der aber practisch gewiss sehr gering ist.

Ganz besonderes Gewicht aber legt Bernheim auf die bei Spaltung der Creosotderivate stattfindende Säureproduction, die ein künstliches Serum schaffe, das an die arthritische Diathese erinnere, der Entwicklung der Tuberkelbacillen also hinderlich sei. Die Behauptung des Antagonismus zwischen Arthritis und Tuberculose ist ja eine bekannte Thatsache, und es sind vor Allem französische Autoren, die immer wieder auf dieses Verhalten hinweisen. Insbesondere die Acidität des Blutes wird als wichtiges Moment hinsichtlich der Hemmung des Wachstums und der Vermehrung der Bacillen angesehen, während die Hypacidität als Ursache vieler Krankheiten, so auch der Infectiouskrankheiten gilt. Es handelt sich darum, das „terrain tuberculeux“ dem „terrain arthritique“ ähnlich zu gestalten. Während jenes arm an Kalk- und Kalisalzen und hypacid ist, charakterisirt sich dieses durch den Reichthum an Natron- und Magnesiasalzen und seine Hyperacidität. Das tuberculöse Terrain ist „demineralisirt“, wovon noch ausführlich die Rede sein wird. Nicht minder ist es arm an Phosphaten.

Die Therapie muss also vor allem die Hypacidität bekämpfen, was am leichtesten durch Phosphorsäure gelingt. Als bestes Creosotderivat empfiehlt Bernheim daher das Creosotum phosphoricum und die anderen Phosphorverbindungen. Sie wirken einerseits durch das Creosot respective Guajacol, andererseits durch die Phosphorsäure, steigern

1) Cfr. von Weismayr, Tuberculose bei Herzfehlern. Wiener klin. Wochenschrift. 1896. 8—9.

die Acidität, die „Mineralisation“ und „Phosphatisation“ des Organismus und machen ihn der arthritischen Constitution ähnlicher, was als sicherstes Mittel gegen die Tuberculose zu betrachten ist. Ohne Zweifel vereinigen aber auch die übrigen Creosotderivate, die Carbonate sowie das Thiocol, alle Vortheile des Creosots in sich, ohne aber dessen Nachtheile zu besitzen. Von den Phosphorverbindungen abgesehen, kann also das Creosotal und Duotal, sowie das Thiocol und Sulfo-sot zur Behandlung der Tuberculose empfohlen werden.

Anhangsweise möchte ich einer in neuerer Zeit angegebenen Behandlungsmethode Erwähnung thun, der von Lachmann¹⁾ vorgeschlagenen Einathmung kleiner Mengen von **Steinkohlenleuchtgas**. Ausgehend von der Thatsache, dass im Rauche Gase enthalten sind, die eine sterilisirende Wirkung auf pflanzliche Organismen ausüben, derzufolge unsere Zimmerpflanzen beim Ausströmen von Rauch oder Steinkohlenleuchtgas zu Grunde gehen, während Thiere in derselben Atmosphäre gesund bleiben, sowie aus Beobachtungen am Menschen schliesst er, dass die Einathmung von Leuchtgas in gewissen Mengen für den Menschen unschädlich sei, während Pflanzen darin zu Grunde gehen. Arbeiter in Steinkohlengasfabriken und Kohlenbergwerken bleiben auffallend gesund und verschont von Tuberculose.

Er hat aus diesen Gründen die therapeutische Verwendung des Leucht-gases wiederholt, und zwar angeblich mit dem besten Erfolg versucht: Im Schlafzimmer wird Abends der Gashahn so lange offen gelassen, bis die Luft einen deutlichen Gasgeruch annimmt; dann wird der Hahn geschlossen und der Kranke athmet nun die ganze Nacht die geringen Quantitäten Leuchtgas ein. „Bei täglicher, selbst Monate lang fortgesetzter Wiederholung habe ich,“ sagt Lachmann, „immer nur günstige Erfolge und nicht den geringsten Nachtheil, namentlich niemals Kopfschmerzen, Uebelkeiten oder irgend welche Veränderungen im Urin beobachten können.“ Er empfiehlt daher die Behandlungsmethode in Verbindung mit hygienisch-diätetischen Massregeln auf das Wärmste; mir selbst ist ein Urtheil unmöglich, da ich die Methode aus eigener Anschauung nicht kenne.

Schon in dieser Arbeit ist die richtige Bemerkung gemacht, dass Kohlenstaub sich hinsichtlich der Aetiologie der Tuberculose ganz anders verhält als alle sonstigen Staubarten (Kalkstaub ausgenommen). Ohne Zweifel ist auch diese Thatsache auf Stoffe zurückzuführen, die — in der Kohle enthalten — deletär auf den Tuberkelbacillus einwirken. Näher kann darauf nicht eingegangen werden.

1) Lachmann, Ursache und Vorbeugungsmaassregeln der Lungentuberculose, sowie Heilung derselben durch Einatmen von Steinkohlenleuchtgas etc. Zeitschr. f. Tuberculose und Heilstättenwesen. Bd. III.

II. Ichthyol.

Die unter dem Namen **Ichthyol** vielfach therapeutisch verwendete Substanz stammt aus einem bituminösen Kalkschiefer Tirols, der Reste von petrificirten Fischen enthält; das Destillationsproduct, das Ichthyolrohöl, enthält ca. 10 pCt. festgebundenen Schwefel, dem S. Fränkel die Hauptwirkung zuschreibt, Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe und Basen der Chinolinreihe. Die Ichthyolsulfosäure, der Ausgangspunkt der therapeutischen Präparate, wird gewonnen, indem man das Ichthyolrohöl mit der doppelten Menge concentrirter Schwefelsäure mischt, wobei unter Entwicklung von schwefeliger Säure sich die Ichthyolsulfosäure bildet, die durch Eingiessen in Wasser abgeschieden und durch Lösen in Wasser und Aussalzen mit Kochsalz gereinigt wird. Durch Neutralisiren der zweibasischen Ichthyolsulfosäure mit Aetznatron erhält man das ichthyolsulfosaure Natron, Natrium sulfoichthyolicum, durch Neutralisation mit Ammoniak anderseits das ichthyolsulfosaure Ammon, Ammonium sulfoichthyolicum, kurzweg Ichthyol genannt. Ausserdem wurden ichthyolsulfosaures Lithion, Zinkoxyd und Quecksilber dargestellt, die aber für die Phthiseotherapie keine Bedeutung haben.

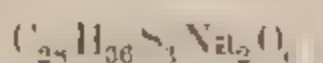
Bezüglich der Wirkung des Ichthyols äussert sich S. Fränkel in folgender Weise: „Es wirft sich die Frage auf, wieso dem ichthyolsulfosauren Ammon, trotzdem es ja durch die Einführung der negativen Schwefelsäuregruppe an Wirksamkeit gegenüber der wasserunlöslichen Muttersubstanz eingebüsst haben muss, trotzdem so beträchtliche Wirkungen zukommen. Es ist wohl am naheliegendsten, die therapeutischen Wirkungen des Ichthyols nur zum geringsten Theil auf den Gehalt des Präparates an Sulfosäure zu beziehen und die eigentliche Wirkung auf die Wirkung der bei der Sulfurirung gebildeten Sulfone zu basiren. Es würde dann das eigentliche ichthyolsulfosaure Ammon gleichsam nur das Lösungsmittel für die wasserschwerlöslichen oder unlöslichen Sulfone abgeben, ähnlich wie es das cresotinsaure Natron und Seifen für Cresole sind.“

Durch Thierversuche wurde nachgewiesen, dass das Ichthyol im Organismus in nicht gekannte Producte umgewandelt und zum grössten Theil in Form von organischen Verbindungen, welche den Schwefel als Sulfogruppe fest gebunden enthalten, ausgeschieden wird. Die Aetherschwefelsäuren des Harns werden in geringem Maasse vermehrt (Löbisch¹⁾.

Das Natrium sulfoichthyolicum ist eine schwarze, teigige Masse, schwach alkalisch reagirend, in Wasser zu 20—30 pCt. löslich, mit Vaseline und Oelen mischbar, in Aether und Alcohol theilweise, in einem Gemisch beider vollkommen löslich; es hat einen eigenthümlichen Geruch, der aber nur in den ätherischen, nicht in den alcoholischen Auszug übergeht. Nach Baumann und Schotten enthält das über Schwefelsäure vollkommen getrocknete Salz im Mittel: Kohlenstoff 55.05 pCt.

¹⁾ Löbisch, Ichthyol. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XI.

Wasserstoff 6,06 pCt., Schwefel 15,27 pCt., Natrium 7,78 pCt., Sauerstoff 15,83 pCt., woraus sich die Formel:



berechnen lässt (ent. nach Lohisch¹).

Das Ammonium sulforichthyoicum (Ichthyol) ist eine theerähnlich-syrupartige, schwarzbraune Masse von bituminösem Geruch, in Wasser leicht löslich, die Lösung reagirt schwach sauer; in Weingeist und Aether ist es nur zum Theil löslich.

Eingehende Versuche über die Einwirkung des Ichthyols auf den Stoffwechsel haben Zuelzer¹ und Helmers² angestellt. Zuelzer verwendet bei Hunden eine 5 proc. Lösung von Ammon. sulforichthyoic., beim Menschen Gelatinekapseln a 0,25–0,5 Ammon. oder Natrium sulforichthyoic. Innerhalb 24 Stunden wurden im ganzen 4–6 g Ichthyol gegeben. Nie bemerkte er einen dauernden Widerwillen gegen das Präparat, nur am ersten Tage war oft Aufstossen vorhanden, doch hörte diese Erscheinung immer bald auf, so dass an den folgenden Tagen keinerlei gastrische Störungen zu bemerken waren, „vielmehr ein angenehmes Gefühl, bei vielen ein besonderes Wohlbehagen.“ Die Resultate der Harnuntersuchungen waren folgende:

„Keine oder wenigstens keine erhebliche Abweichung vom Normalharn zeigt der Ichthyolharn bezüglich des Volumens und des Säuregrades (derselbe entsprach normal durchschnittlich 2 [2,5 resp. 1,73], nach Ichthyolgebrauch 1,7 g Salzsäure [2 resp. 1,3]). Ebenso zeigt die Harnsäure nach Ludwig bestimmt die anorganische wie die Glycerinphosphorsäure, und der Kalk und die Magnesia absolut betrachtet nur geringe, relativ kaum nennenswerthe Veränderungen. Von den Alkalien erscheint im Ichthyolharn nur das Natrium, entsprechend dem eingenommenen Natriumsalze, relativ erhöht, und dementsprechend das Chlor relativ um 3½ pCt. vermehrt.

Dagegen sind die Unterschiede in folgenden Richtungen deutlich und recht charakteristisch.

Die Harnfarbe wird durch Ichthyolgebrauch fast regelmässig tiefer; im vorliegenden Falle entspricht sie im Normalharn einmal 6,9 und einmal 5,9 g Farbstoff (nach der Farbenskala bestimmt), steigt aber im Ichthyolharn einmal auf 13 und einmal auf 9,3, durchschnittlich also auf 11 gegenüber 6,4. Wenn Baumann und Schotten hier zu einem anderen Resultate gelangen, so liegt der Grund wohl darin, dass sie nicht den zahlenmassigen Ausdruck für die Beobachtung benutzten.

Nachstehend ist bemerkenswerth, dass der Ichthyolharn in den meisten Fällen einen deutlichen verheerähnlichen Geruch darbietet, der durch

1) Zuelzer, Ueber den Einfluss der Ichthyolpräparate auf den Stoffwechsel. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. 1886.

2) Helmers, Ueber den Einfluss des Ichthyols auf den Stoffwechsel. Virchow's Archiv. Bd. 135.

Zusatz von Säuren noch stärker hervortritt. Sehr häufig lässt sich aus dem Ichthyolharn eine harzähnliche, nicht krystallisirbare, aromatisch riechende Substanz mit Aether ausschütteln; sie ist bräunlich gefärbt und dunkelt bei längerem Stehen etwas nach. Die Untersuchung hierüber ist noch nicht abgeschlossen.

In auffallender Weise ferner ändern sich die Fixa des Harns. Sie sinken hier in 24 Stunden von 64 resp. 58 g auf 55 resp. 53 g, also durchschnittlich um 11 pCt. Ganz parallel damit fällt nach dem Ichthyolgebrauch der Gesamtstickstoff (nach Kjeldahl bestimmt) um 14 pCt. (von 14,6 resp. 13,7 auf 12,8 und resp. 11,5 g). Vorzugsweise ist es gerade die Nachmittagszeit, in der diese Verminderung am schärfsten auftritt (von 5,4 und 5 auf 4,4 und 3,9, durchschnittlich also von 5.2 auf 4.2 g, also fast um 25 pCt.).

Ueberhaupt ändert sich die Ausscheidung des Stickstoffs durch das Ichthyol derart, dass die grösste Menge zur Nachtzeit entleert wird, durchschnittlich 4,9 g, während im Normalharn nachmittags die bedeutendste Stickstoffmenge gefunden wird.

Wie eingangs erwähnt, richtete sich unsere Aufmerksamkeit besonders auf die Schwefelverbindungen. Bestimmt wurde die Menge der präformirten Schwefelsäure und des Neutralschwefels (nach Schmelzen mit Soda und Salpeter als H_2SO_4 bestimmt). Die Verhältnisse, welche sich bezüglich dieser Verbindungen darbieten, sind völlig eigenartig. Die im Harn gefundene Totalmenge des Schwefels (als SO_4H_2 ausgedrückt) ist nicht, wie infolge der Einführung des an Schwefelverbindungen reichen Ichthyols vermuthet werden sollte, vermehrt, sondern vermindert. Wir finden, absolut betrachtet, im 24stündigen Normalharn an Totalschwefel durchschnittlich 2,57, im Ichthyolharn aber nur 2,38 g. Der Grund dieser Differenz liegt darin, dass in letzterem die Menge der präformirten Schwefelsäure erheblich niedriger ist, — durchschnittlich 1,6 g — wie dort, — 2,4 g. Der Neutralschwefel dagegen verhält sich umgekehrt: dort 0,144 g, hier fast fünfmal soviel, 9,7 g.

Die Relativzahlen zeigen diese Verhältnisse noch deutlicher: im Normalharn beträgt durchschnittlich die präformirte Schwefelsäure rel. 17, der Neutralschwefel nur 1, — im Ichthyolharn ersterer nur 13,7 (also um fast 20 pCt. weniger), letzterer aber 5,8.

Fragen wir nach den Gründen für diese Erscheinung, so wird die Vermehrung des unvollkommen oxydirten Schwefels im Harn durch die grosse Quantität von schwefelhaltigen Verbindungen erklärlich, welche mit dem Ichthyol in den Organismus eingeführt und, wie hieraus bewiesen, zur Resorption gelangt und weiterhin durch die Nieren ausgeschieden wird. Die Verminderung der präformirten Schwefelsäure im Harn aber spricht, besonders weil pathologische Momente, wie etwa stärkere Diarrhöe u. s. f. fehlen, offenbar dafür, dass eine gewisse Menge des schwefelhaltigen Ernährungsmaterials, welches sonst der vollständigen Oxydation anheimgefallen und ausgeschieden wäre, im Körper bleibend retinirt wird.

Der gleichen Retention unterliegen aber, wie oben gezeigt, neben dem Schwefel auch eine gewisse Menge der Harnfixa und ganz besonders des Stickstoffs. Diese gleichzeitige Retention von schwefel- und von stickstoffhaltigem Material im Organismus deutet offenbar auf die Anbildung von solchen Körperbestandtheilen hin, welche beide Stoffe enthalten, und hier müssen wir in erster Linie die Albuminate ins Auge fassen¹.

Zuelzer sieht daher im Ichthyol ein Mittel, welches in eminentem Grade geeignet ist, die Anbildung albuminhaltiger Körperbestandtheile zu begünstigen und deren Zerfall einzuschränken. Auch practische Versuche am Krankenbett haben die aus Thierversuchen vermutheten Annahmen vollinhaltlich bestätigt.

Analoge Prüfungen sind später von Helmers vorgenommen worden und haben folgende Resultate ergeben:

„1. Das Ichthyol beeinflusst die Umsetzung des Eiweisses im menschlichen Körper nur in geringem Masse; soweit eine Wirkung nachweisbar ist, wird der Zerfall eingeschränkt, die Assimilation begünstigt.

2. Reichlich ein Drittel des mit dem Ichthyol zugeführten Schwefels circulirt in den Säften und wird schliesslich durch den Harn ausgeschieden.

3. Der durch den Koth ausgeschiedene Antheil hat anscheinend auch zum Theil im Körper circulirt und ist erst nachträglich durch die Darmdrüsen wieder ausgeschieden worden.“

De Renzi¹⁾ citirt in seiner neuesten Arbeit über die Verwendung des Ichthyols bei Tuberculose die Schlussätze der Untersuchungen von Ceconi, die lauten:

„1. Auf einen enorm gesteigerten Stoffwechsel kann das Ichthyol in nützlicher Weise verlangsamen einwirken.

2. Im Allgemeinen ist in solchen Fällen die Verminderung des Stickstoffes erheblicher und andauernder, und man erzielt sie durch kleinere Gaben des Mittels als dies beim gesunden Organismus der Fall ist.

3. Augenscheinlich dient die Ichthyol-Wirkung dazu, eher die organische Desintegration herabzusetzen, als die Assimilation zu erleichtern.“

Aus all den genannten Versuchen geht also eine — wenn auch mässige — eiweisserhaltende Wirkung des Ichthyols hervor, derzufolge wir das Medicament in die Gruppe der Sparmittel einreihen dürfen.

Experimente anderer Autoren waren insbesondere auf die bactericide, antiseptische Wirkung des Ichthyols gerichtet. Latteux²⁾ z. B. hat in der Société de médecine prat. in Paris über seine jahrelangen bacteriologischen Untersuchungen dieser Verhältnisse berichtet:

1) De Renzi, Ein Beitrag zur medicamentösen Behandlung der Tuberculose. Berl. klin. Wochenschr. 1902.

2) Latteux, Bacteriologische Untersuchungen, die antiseptischen Eigenschaften des Ichthyols betreffend. Hamburg und Leipzig. 1892.

Er hatte die Einwirkung des Ichthyolammonium auf Culturen von *Staphylococc. pyog. aur. et alb.*, *Streptococc. erysipel. et pyogen.*, *Bacill. typh.*, *Diplococc. pneum.*, *Micrococc. gonorrh.* und *Trichophyton tonsurans* eingehend geprüft und gefunden, dass sämmtliche, mit Ausnahme des *Streptococc. pyogen.* durch 3—4procentige Lösungen des Ichthyols vernichtet werden, nur der letztgenannte erst durch höhere Procentgrade. Er glaubt daher in der Praxis eine sichere und vollständige Antisepsis durchführen zu können, wenn 5—10procentige Ichthyollösungen benützt werden, die ohne Schaden angewendet werden können.

Abel¹⁾ hat im hygienischen Institut der Universität Greifswald diese Versuche wiederholt und äussert sich darüber folgendermassen:

„1. Die Ichthyolpräparate — Ichthyolammon und Ichthyolnatrium — sind im Stande, bereits in schwachen Lösungen und in kurzer Zeit die pyogenen Streptokokken und die Erysipelstreptokokken sicher abzutöden. Die Wirkung der verschiedenen in den Handel gebrachten Präparate ist ziemlich genau die gleiche. Bei Erysipel und Streptokokkeneiterungen wird sich demnach das Ichthyol, — wie es die Erfahrung auch schon gelehrt hat — mit Erfolg anwenden lassen.

2. Der *Staphylococcus aureus* und *albus*, der *Bacillus pyocyaneus*, *Bacillus typhi*, *ozaenae* und *anthracis*, das *Spirillum cholerae asiaticae* besitzen mehr oder weniger grosse Resistenz gegen Ichthyol, die selbst im Mindestfalle noch so bedeutend ist, dass reines Ichthyol stundenlang einwirken muss, um die Organismen in Culturen zu vernichten. Dasselbe lässt sich für diese Organismen also in keiner Weise den gebräuchlichen Antiseptics an die Seite stellen.

3. Der Diphtheriebacillus wird in frischen Ansiedelungen von schwachen Ichthyollösungen abgetödtet, während ausgebildete Herde schwer beeinflusst werden. Wenn sich das Ichthyol zur Therapie der Diphtherie auch nicht eignete — was immerhin eines Versuches werth wäre — so kann es doch wohl zur Prophylaxe der Diphtherie (in Gurgelungen und innerlich) zweckmässig Verwendung finden.

4. Das Ichthyol hat bei der Behandlung des Typhus und der Ozaena gute Dienste geleistet, trotzdem es deren Erreger nur schwer unschädlich machen kann. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass auch Infectionen durch die anderen unter 2. genannten Infectionserreger vom Ichthyol günstig beeinflusst werden können, wobei man wenig von seiner antiseptischen Wirkung, die Hauptsache von seinem Einflusse auf den Organismus selbst erwarten darf.

5. Es empfiehlt sich, das Ichthyol nur in Substanz oder in 50procentiger Lösung aufzubewahren und erst vor dem Gebrauche stärkere Verdünnungen mit allen Cautelen anzufertigen. Schwache Lösungen können pathogene Keime, wie z. B. den *Staphylococcus aureus* längere Zeit enthalten und man läuft Gefahr, durch die Anwendung der-

1) Abel, Ueber die antiseptische Kraft des Ichthyols. Centralbl. f. Bacteriologie etc. 1893.

selben Infectionen hervorzurufen. Schwache Icthyolconcentrationen, die vorrätig gehalten werden, müssen vor dem Gebrauche durch Aufkochen sterilisirt werden, was dieselben ohne Beeinträchtigung ihrer Wirksamkeit wiederholt vertragen."

Diese Resultate sind schon weniger ermunternd als jene der Latreux'schen Versuche.

Wenn also auch die antiseptische Wirkung des Icthyols nicht in Abrede gestellt werden kann, so ist sie doch entschieden eine sehr geringe, und es ist daher für die Verwendung des Icthyols in der Phthiseotherapie in dieser Hinsicht kaum ein Erfolg zu erhoffen, das umso weniger, da es ja kaum möglich sein dürfte, das Präparat dem Körper in jener Menge einzuverleiben, die zur Erreichung des notwendigen Concentrationsgrades innerhalb des Organismus erforderlich wäre. Allerdings muss andernseits erwogen werden, dass die Umwandlung des Icthyols im Körper eventuell die Entfaltung bacteriöser Eigenschaften zur Folge haben könnte. So meint Astrachan¹⁾, dass die neuen Verbindungen, die der Schwefel, der aus dem Icthyol abgespalten wird, im Darmkanal unter dem Einfluss der Alkalien des letzteren bildet, eine starke toxische Wirkung auf Bacterien besitzen. Auch bei Dysenterie hat sich in neuerer Zeit die bactericide Wirkung des Icthyols gezeigt; allerdings liegen die Verhältnisse hier wieder anders, weil Polilow²⁾, der die Versuche am Krankenbett angestellt hat, das Icthyol per Clystma anwendete, also mit den erkrankten Organen, respective den Krankheitserregern direct in Berührung brachte.

Was die sonstige Wirkung des Icthyols betrifft, so ist bei Application auf die Haut ein gefassverengernder [Nussbaum]³⁾, in starker Dosis gewebsreizender, selbst entzündungserregender Einfluss nachzuweisen; es beschleunigt, wie zahlreiche practische Versuche ergeben haben, die Resorption von Exsudaten, was ihm besonders in der Gynäkologie eine ausgedehnte Verwendung gesichert hat; Damrens⁴⁾ zeigte durch vielfache Versuche, dass es, subcutan applicirt, analgetisch wirkt, ganz besonders bei Neuralgien. Lina erklärt das Icthyol für ein Reductionsmittel, das den Geweben Sauerstoff und Wasser entzieht, worauf manche seiner Wirkungen zurückzuführen sind.

Nach den neuesten Untersuchungen De Renzi's genügen die bisherigen Erklärungen seiner Wirksamkeit nicht; vor allem hält er es für unmöglich, dass die antiseptische Kraft des Icthyols irgend einen nennenswerthen Einfluss auf den Verlauf der Tuberculose hat. Er meint,

1) Astrachan, Icthyol bei Lungentuberculose. Allgem. medic. Central-Ztg. 1902.

2) Polilow, Zur Frage der Behandlung der Dysenterie. Uebersetzt aus dem W. enno medicinski Journal 1900.

3) Nussbaum, Ueber den inneren Gebrauch des Icthyols. Therap. Monatshefte, 1888.

4) Damrens, De l'ichthyol en injections hypodermiques. Et. se. le Paris 1892.

dass die Wirkung eine sehr complicirte, und der Heileffect von der in den chemisch-biologischen Processen des ganzen Organismus hervorgerufenen Veränderung abhängig sei.

Bemerken möchte ich schliesslich noch die in neuerer Zeit von Schütze¹⁾ angestellten Versuche mit Ichthyolbädern. (Dass das Ichthyol von der Haut ebenso wie von Schleimhäuten resorbirt wird, ist erwiesen.) Er hat Folgendes constatirt: „Die Ichthyol-Bäder haben einen unzweideutigen Einfluss auf die Erhöhung des Hämoglobingehaltes des Blutes und auf die Vermehrung der Erythrocyten. Die Untersuchung über die Leucocyten ist noch ungenügend, um darüber zu einem abschliessenden Urtheil zu gelangen.“

Alle diese Versuche haben zur Folge gehabt, dass das Ichthyol gegen die verschiedensten Krankheitsprocesse Anwendung findet, so gegen Erkrankungen der Haut, der weiblichen Genitalien, Rheumatismus, acute Infectiouskrankheiten wie Scarlatina, Erysipel, Gonorrhoe, Typhus, Dysenterie, gegen Erkrankungen der Augen etc. In gleicher Weise ist es — besonders mit Rücksicht auf seine eiweisserhaltende Wirkung — auch in der Phthiseotherapie vielfach angewendet worden.

Von Bedeutung für die therapeutische Verwendung des Ichthyols ist die von den meisten constatirte Thatsache, dass üble Nebenwirkungen fehlen, dass es, selbst in hohen Dosen (5,0—8,0 g pro die) ungiftig ist, den Magendarmkanal nicht reizt, auch das Herz ganz unbeeinflusst lässt, so dass es auch bei alten, marantischen Individuen ohne Scheu gegeben werden kann. Schlimmsten Falles tritt — wie erwähnt — in den ersten Tagen der Cur Aufstossen mit üblem Geruch und Geschmack ein, das aber bald verschwindet oder durch ein Corrigens (Menthol) paralysirt werden kann. Anderseits ist bei abnormen Gährvorgängen im Magen und Darm, Diarrhöen u. dgl. nach Le Tanneur²⁾ sogar eine günstige Einwirkung des Ichthyols zu bemerken.

Scarpa³⁾ versuchte im Hinblick auf die grosse Toleranz des Verdauungstractus gegenüber dem Ichthyol, auf seine günstige Wirkung auf den Stoffwechsel, seine antiseptischen und vasoconstringirenden Eigenschaften das Präparat gegen Lungentuberculose. Nach anfänglichen Versuchen mit Natrium und Kalium sulfoichthyolicum ging er bald auf das Ammonium über, das nach seiner Angabe am besten vertragen wird und die besten Resultate liefert. Er bediente sich einer Lösung von 1:3 in Wasser, Glycerin, rectificirtem Alkohol oder Pfefferminzöl. Von dieser gab er Anfangs 20 Tropfen, stieg weiter auf 150—180 Tropfen pro

1) Schütze, Ueber Blutuntersuchungen nach Ichthyolbädern. Deutsche Medicinal-Ztg. 1901.

2) Le Tanneur, De l'emploi de l'ichthyol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Journ. de méd. de Paris. 1896. — Ichthyol bei Krankheiten der Athmungsorgane. Wien. med. Blätter. 1897.

3) Scarpa, Die Behandlung der Lungentuberculose mit Ichthyol. Therap. Monatshefte. 1895.

die in viel Wasser. Der Anfangs eventuell eintretende Widerwille schwindet rasch.

Scarpa betont die Wirkung auf den Auswurf („der flüssiger, weisser und weniger reichlich wird, seinen eitrigen Charakter oder seinen üblen Geruch, sowie das münzenförmige Aussehen verliert“), die Herabsetzung der Dyspnoe; bald schwinden Fieber und Nachtschweiss, der Appetit hebt sich, desgleichen die Verdauung, der Kräftezustand, das subjective Befinden und Aussehen des Kranken. Die Besserung schreitet dann allmählich fort, „bis der Grad erreicht ist, den man als scheinbare klinische Heilung bezeichnen kann“. Die Tuberkelbacillen im Sputum werden auffallend weniger oder schwinden ganz. Eclatant sind die objectiven Veränderungen, insofern als Dämpfungen verschwinden, das Athemgeräusch den bronchialen Charakter verliert, Rasselgeräusche aufhören.

Die Harnuntersuchungen ergaben während der Behandlung eine deutliche Verminderung des Stickstoffes, der Gesamtmenge des Schwefels und eine Vermehrung der Farbstoffe. Dabei war der Urin immer klar, sauer, das specifische Gewicht 1021—1026, ohne besonderes Sediment, ohne Spuren von Eiweiss und Zucker. Das Körpergewicht hat immer zugenommen.

Er erklärt das Ichthyol für ein „sehr nützliches und wirksames Mittel, welches dem Guajacol zur Seite gestellt werden kann, das letztere in seiner Wirkung ergänzt, ohne aber bei vielen unzweifelhaften Vorthelen die Nachtheile desselben zu besitzen. Weder das eine noch das andere dieser Mittel hat eine specifische Wirkung, aber sie sind sehr wirksame Unterstützungsmittel der hygienischen und Allgemeinbehandlung, denen für immer der Hauptantheil in der Bekämpfung der Tuberculose zukommt“.

Wenn ich auf Scarpa's Untersuchungen genauer eingegangen bin, kann ich mich bezüglich der übrigen Autoren um so kürzer fassen. Analoge Versuche wurden von Cohn¹⁾, Le Tanneur, Branthomme²⁾, Wertheimber³⁾, Schiele⁴⁾, Stubbart⁵⁾, Schaefer⁶⁾, Spangler⁷⁾,

1) Cohn, Die Behandlung der Lungentuberculose mittels Ichthyol. Deutsche med. Wochenschr. 1896.

2) Branthomme, De l'ichthyol dans la tuberculose pulmonaire. La France médic. 1897.

3) Wertheimber, Die Ichthyoltherapie der Tuberculose. Münch. med. Wochenschrift. 1899.

4) Schiele, Ichthyol bei der Lungentuberculose. St. Petersburger med. Wochenschr. 1899.

5) Stubbart, Loomis Sanitarium for Consumptives. Journ. of the Americ. med. assoc. 1899.

6) Schaefer, Hat Ichthyol eine Wirkung bei tuberculösen Erkrankungen der Lunge und bei Lungenschwindsucht und welche? Therapie der Gegenwart. 1900.

7) Spangler, Ichthyol in tuberculosis. Proc. of Philadelph. med. society. 1901.

Mostkóff¹, Astrachan und Anderen angestellt. Alle kommen zu ähnlichen Resultaten. Dass Goldmann die Combination der Ichthyoltherapie mit der Creosotbehandlung empfiehlt, wurde schon bei Besprechung des Creosots erwähnt. Siehe Ichthosol.

Die Art der Dispensirung ist eine verschiedene: manche geben das Ichthyol innerlich in Capseln, Pillen, Tropfen mit verschiedenen Lösungsmitteln, andere in subcutaner oder intrapulmonarer Injection. Scarpa, in Form von Inhalationen bei Kehlkopftuberculose. Cohn, de Renzi, per Clysmata etc.

Sowie bei Tuberculose der Lungen, so wurde das Ichthyol anderseits auch bei nichttuberculösen Leiden der Athmungsorgane (Bronchitis, Bronchiectasie etc.), sowie bei tuberculösen Erkrankungen anderer Organe verwendet. So lobt z. B. Goldberg² ganz besonders seine Einwirkung bei Urogenitaltuberculose: nicht nur das Allgemeinbefinden, sondern auch die localen Erscheinungen, wie Blutungen, Eiterung, Harnrang, Incontinenz und Schmerzen haben sich in den meisten Fällen wesentlich gebessert oder sind ganz verschwunden.

Rolden³ hat eine andere Form des Ichthyols angegeben, das **Ichthyolsalicyl**. Er gibt es in Pillenform mit Coffeum, citricum, Menthol und diuretischen Extracten (Extract. scillae, juniperi, gnicif., foenicul., cinnam.). Diese Pillen kommen unter dem Namen Ichthyolsalicyl-Resorptionspillen in den Handel. Er hat sie auch für Lungentuberculose in Verbindung mit seiner bekannten dermatosen Methode mittelst 5 proc. Jodkali-Perubalsam-Dermosapol empfohlen und sagt darüber: „Die Ichthyolwirkung auf tuberculose Personen ist unerkennbar. Wenn ich anstatt der von Cohn angegebenen wässrigen Lösung und der einfachen Ichthyolpillen die aromatischen Resorptionspillen mit Ichthyolsalicylcoffem substituirt, so leiten mich zum Theil hierin die günstigen Erfahrungen, die ich mit einer länger dauernden Verabreichung kleiner Salicyldosen gemacht habe, wo in ähnlicher Weise ich es bei Ichthyol constatiren konnte, eine wesentliche Beseitigung der Entzündungen und eine Förderung der Restitution und Resorption zu ermöglichen ist. Der schlechte Geschmack des Ichthyols wird dem Salicylpräparate mit 50 pCt. salicylsaurem Natrium erheblich zugefügt und wird besonders das Einnehmen der Resorptionspillen auf sehr grossen Schwierigkeiten stossen. Die Resorptionspillen werden in steigender Dosis verabreicht. Man beginnt mit 3 mal täglich 1 Pille und steigert successive auf 3 mal täglich 3–4 Pillen. Verdauungsbeschwerden sind bei dem Präparate nicht zu befürchten. Das leichte Aufstossen ist auch

1. Mostkóff, Beitrag zur Frage von der Wirkung des Ichthyols bei Lungentuberculose. Allger. med. Central-Ztg. 1901.

2. Goldberg, Beitrag zur Behandlung der Urogenitaltuberculose, Berl. klin. Wochenschr. 1898.

3. Rolden, Die therapeutische Bedeutung des Ichthyolsalicyls. Klin. therap. Wochenschr. 1902. Pilulae resorbentes. Therap. Monatshefte. 1902.

zu kommt nicht wesentlich in Betracht und tritt meist nur kurz nach der Einnahme ein. Die Veröffentlichung einzelner Krankengeschichten verschleiere ich auf später, um ein ausführlicheres Bild bieten zu können, will aber nicht versäumen, auf die Verwendung des Ichthyolsalicyls zur Behandlung der Tuberculose insbesondere in Verbindung mit der Jodkali-Darmosapollunctionen zur Nachprüfung schon jetzt hinzuweisen.*

Mit Rücksicht auf die vielseitige Anwendung des Ichthyols, die Nussbaum vor langer Zeit sogar zur Beförderung bewog, diese Anpreisung als „Universalmittel“ werde dem Präparat schaden, im Hinblick auf die lobende Aufnahme, die das Medicament von so vielen Seiten fand, war man bestrebt, Ersatzmittel des Ichthyols, geruch- und geschmacklose Präparate u. dgl. herzustellen. Diese Bemühungen hatten aber bisher nicht annähernd den Erfolg wie beim Creosot. Bei dem Versuche, das Ichthylol durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd geruchlos zu machen, ging auch die Wirksamkeit des Präparates verloren.

Man stellte ferner ein Ichthyoleweisspräparat her, das **Ichthalbin**, das eine recht freundliche Aufnahme fand und von mancher Seite als die zweckmässigste Form des Ichthyols für den internen Gebrauch bezeichnet wird. Es wirkt wie dieses selbst auf die Ernährung und auf Gährungs- und Faulhussprocesse im Darm günstig ein. Aus diesem Grunde wird es auch mit Vorliebe bei Erkrankungen des Darmcanals in Dosen von 0,3–0,5 dreimal täglich gegeben. Rolly¹ constatirte nach 1,0–3,0 pro die starke Herabsetzung der Aetherschwefelsäuren, während der fétide Charakter der Faeces erst später schwand. Vom 3. Tag an tritt eine Herabsetzung des Harnstickstoffes, vom 5. Tag an eine enorme Verminderung des Kothstickstoffes ein als Ausdruck für die vorzügliche Ausnutzung des eingeführten Eiweisses.

Das **Ichthargan** oder Argentum thiohydrocarbasulfonatum ist eine Verbindung der Ichthyolsulfosaure mit Silber, von dem es 30 pCt. enthält; es soll als Antisepticum dem Argent. nitricum deshalb vorzuziehen sein, weil es weniger toxisch wirkt. Es wird besonders zur Behandlung der Gonorrhoe empfohlen.

Auch das **Ichthoform**, Thiohydrocarburum sulfonicum formaldehydatum hat für die Phthioseetherapie nur untergeordnete Bedeutung. Wenn Ichthyolsulfosaure auf dem Wasserbade mit einer Formaldehydlösung behandelt wird, so entsteht dieses Präparat, ein wasserunlösliches, geruch- und geschmackloses, dunkelbraunes Pulver, das desinficirend wirkt. Es wird besonders als Antisepticum ausserlich angewendet, aber auch als Darmdesinficiens in allen Fällen, in denen eine vermehrte Ausscheidung von Aetherschwefelsäuren besteht, so bei Ichthafter Darmaffection, Störungen des Darminhalts, Atonie des Darms und bei Diarrhoeen, bei

1) Rolly, klinische Beobachtungen über Ichthalbin bei Darmkrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1900. — Ueber den Einfluss des Ichthalbins auf den Stoffwechsel etc. Ibidem.

sonders der Phthisiker empfohlen. Man giebt es in den gleichen Dosen wie Ichthalbin, in Haferschleim oder Cacao. Es kommt wegen der schweren Löslichkeit nur langsam zur Resorption. Rabow und Galli-Valerio¹⁾ haben auch die bactericide Wirkung des Ichthoforms untersucht und die Entwicklungshemmung bezüglich *Bacter. coli*, Typhusbacillen, *Staphylococc. pyog. aur.* etc. gefunden.

Auf andere Ichthyolderivate kann hier nicht eingegangen werden, weil ihre Bedeutung für die Phthiseotherapie eine geringe ist.

S. Fränkel erklärt die Wirksamkeit der Präparate aus der Ichthyolgruppe zusammenfassend als abhängig: „1. Vom Schwefelgehalt der Verbindung. Der Schwefel muss in nicht oxydierter Form, aber fester Bindung in der Substanz vorhanden sein, keinesfalls aber in Form von leicht abspaltbaren Sulfhydrylgruppen. 2. von der ungesättigten Natur der Verbindung. Es haben sich die künstlich geschwefelten, von Haus aus ungesättigten Verbindungen in der Therapie nicht halten können und als weniger wirksam erwiesen, weil beim Schwefeln der Schwefel in die doppelte Bindung tritt und so der ungesättigte Charakter der Substanz aufgehoben wird. 3. von der cyclischen Natur der Verbindung. Die Sulfurirung ist eine überflüssige Maassnahme und bewirkt nur deshalb keine völlige Vernichtung der Wirkung, weil nur ein kleiner Theil der Substanzen sulfurirt wird, welcher dann als Lösungsmittel für den nicht sulfurirten dient.“

So wie der Schwefel die wirksame Substanz im Ichthyol ist, so wird er in der Phthiseotherapie noch in anderer Form angewendet, theils als Schwefelwasserstoff (zu Inhalationen, Clysmen), theils als schwefelhaltige Mineralwässer, dann im sogenannten **Lignosulfit**, einer bei der Cellulosefabrication gewonnenen Substanz, deren wirksamer Bestandtheil ausser verschiedenen Salzen, ätherischen Oelen, Harzen vor allem das Schwefeldioxyd ist. Sein Vorzug vor der schwefeligen Säure selbst liegt angeblich in der Aromatisirung dieser, wodurch die Einathmung angenehmer wird. Näher darauf einzugehen, erscheint wegen der sehr zweifelhaften Wirksamkeit des Präparates nicht opportun. Ausführliche Versuche sind von Heindl²⁾, Ehlich³⁾, Simon⁴⁾, Danegger⁵⁾ etc. vorgenommen worden. Dieser letzte spricht

1) Rabow und Galli Valerio, Ichthoform. Therap. Monatshefte. 1900.

2) Heindl, Vorläufige Mittheilungen über die Wirkung von Lignosulfitinhalationen bei Kehlkopf- und Lungentuberculose. Wien. klin. Wochenschr. 1895.

3) Ehlich, Einige Beobachtungen über Lignosulfitinhalationen bei Lungentuberculose. Wien. klin. Wochenschr. 1896.

4) Simon, Eine neue rationelle Methode zur Bekämpfung der Lungenschwindsucht. Göttingen 1901. — Der Erfolg der symptomatischen und ätiologischen Behandlung der Lungenschwindsucht in medicinischer und volkswirtschaftlicher Hinsicht. Aerztl. Rundschau. 1901.

5) Danegger, Experimentelle Untersuchungen des Lignosulfit etc. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 68.

sich im Allgemeinen lobend darüber aus, stellt sich aber doch auf den Standpunkt, dass es kein eigentliches Heilmittel der Tuberculose sei, sondern nur auf dem Umweg durch die erleichterte Expectoration und die Anregung der Athmung wirke.

III. Formaldehyd.

Eine ausgedehnte Anwendung hat im Laufe der Zeit — bis in die Gegenwart — das **Formaldehyd** in verschiedenen Formen und Zusammensetzungen theils in der causalen, theils in der symptomatischen Behandlung der Tuberculose gefunden. In erster Hinsicht wollte man seine Desinfectionskraft ausnützen, während es symptomatisch vor allem gegen die Nachtschweisse der Phthisiker — meist mit sehr gutem Erfolge — Verwendung findet.

Das Formaldehyd (Methanal) HCOH , ein gasförmiger Körper, wird erst durch seine Lösung in Wasser dispensirbar und kommt bekanntlich als 40 procentige wässrige Lösung unter dem Namen Formalin in den Handel. Dieses ist eine farblose, neutrale Flüssigkeit von stechendem Geruch, in Concentrationen von über 0,6 pCt. Formaldehyd auf Schleimhäuten ätzend wirkend. Der üble Geruch kann, wie nebenbei bemerkt sei, durch Entwicklung von NH_3 -Dämpfen beseitigt werden. (Löbisch¹).

Die Desinfectionskraft des Formalins ist eine sehr bedeutende, selbst noch in starker Verdünnung. Die Formaldehyddämpfe wirken auch in sehr kleinen Quantitäten, wie Cloetta²) angiebt, entwicklungshemmend. Milzbrandbacillen, selbst Sporen werden auf Wänden durch Besprengen mit 5 procentiger Formaldehydlösung vernichtet, ein verdampfender Tropfen genügt, in 75 Liter Luft Cholerabacillen in 24 Stunden zu tödten.

Ausser der kräftigen antiseptischen Wirkung besitzt das Formalin die Eigenschaft, das Gewebe zu härten: es wirkt auf Eiweiss und Blut coagulirend und verwandelt die normale Haut in ein lederartiges Gewebe.

Trotz der auf Microorganismen ausgeübten, hochgradig deletären Einwirkung ist die Giftigkeit des Formalins für Thiere, besonders höhere, eine relativ geringe, vor allem bei innerlicher Application (subcutan oder intravenös beigebracht, wirkt es eher toxisch). Meerschweinchen werden durch eine subcutane Injection von 0,8 Formaldehyd pro Kilo Thier, Hunde durch 0,06, intravenös beigebracht, schnell getödtet. Inhalirt wirkt es erst nach Stunden giftig.

Von der Anwendung des Formalins zu Desinfectionen und anderen hygienischen Zwecken soll hier nicht gesprochen werden. In der Phthiseo-

1) Löbisch, Formalin. Eulenburg's Real-Encyklopaedie. Bd. VIII.

2) Cloetta, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre: herausgegeben von Filehne. Tübingen, Leipzig 1901.

therapie wurde es in verschiedener Weise verwendet. So liess z. B. Nietner¹ das gewöhnliche Formalin in der Weise inhalieren, dass er es durch einen Spray-Apparat zerstaubte; er gab aber seine Versuche sehr bald wieder auf. Eine eigenthümliche Methode zur Einbringung verschiedener Medicamente in die Organe hat Crétie² ent. nach Labadie angegeben; er bedient sich dazu des electrischen Stromes. Labadie³ hat diese Experimente ausser mit anderen Medicamenten (Jod und Quecksilber) auch mit Formaldehyd zunächst an Thieren wiederholt, und, nachdem er dadurch den Beweis der Ausführbarkeit und Gefahrlösigkeit erwiesen, auch auf den Menschen übertragen. Er beschreibt die Methode in folgender Weise: „1. Der Kranke sitzt auf dem Isohrstuhl, auf Brust und Rücken werden die Holzpole aufgesetzt, welche in 1–10 procentiger Formaldehydlosung je nach dem Grade der Erkrankung getaucht sind, und nun lässt man durch die Electrisirmaschinen bald Ströme, bald Funken, bald beides ausstrahlen. Man kann die Kranken auch währenddess mit ebensolchen Schwämmen trocknen! 2. Inhalationen von Formaldehyd aus solchen Schwämmen bei durchgehenden Ströme. Die Erfolge bei Phthisikern waren folgende: Rapide Verminderung sämtlicher Symptome, wie Husten, Nachtschweisse, Fieber, Bacillenauswurf und in Folge davon schnelle Kräftigung.“ Referat Wiener klin. Wochenschrift, 1900, Nr. 39. Bertheau⁴ und Ducamp⁵ schlossen sich den Angaben Labadie's an. Auch sie betonen das Verschwinden von Husten, Fieber, Nachtschweiss, die Wiederkehr des Appetits, der Kräfte und des Schlafes. Ebenso will Lanceraux⁶ gute Erfolge durch Inhalationen mit Formalin erzielt haben.

Lardener Green⁶ lässt eine Mischung von Formaldehyd 40, Glycerin 160 und Wasser 150,0 vier- bis sechsmal täglich inhalieren, hofft dadurch die Bacillen zu tödten oder doch in ihrer Virulenz schwer zu schädigen.

Viel ungünstiger lauten die Mittheilungen, die Schultze⁷ berichtet über die Behandlung nach Crétie macht. Er behandelte 11 Kranken dieser Weise. Der Erfolg war negativ. Ab und zu trat eine auffallende Suggestivbesserung des Befindens ein, doch dauerte diese Secun-

1) Nietner, Charité-Annalen, 1894.

2) Labadie, Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose par une nouvelle méthode etc. Ref. Wien klin. Wochenschr. 1900, No. 39.

3) Bertheau, Traitement de la tuberculose par l'aldéhyd formique, kl. Wochenschr. 1900.

4) Ducamp, Sur une nouvelle méthode du traitement de la tuberculose etc. Arch. prov. de méd. 1900.

5) Lanceraux, Presse médicale, 1896.

6) Lardener Green, Formic acid and the inhalation of formalin etc. Brit. med. Journ. 1900.

7) Schultze, Ueber das Crétie'sche Heilverfahren bei Lungenschwindsucht. Vortrag in der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn. Referat: Wiener medicin. Presse, 1902, No. 49.

besserung immer nur kurze Zeit. Nur in einem Falle, bei einer chronischen, grösstentheils schon geheften Phthise war es zweifelhaft, ob der Zustand gleich blieb oder die Besserung weitere Fortschritte gemacht hatte. Oft wurde die Temperatur nach der Behandlung gesteigert. Schultze fasst sein Urtheil dahin zusammen, dass er „dieser Methode nur sehr gestrigen Werth beizumessen vermag, etwa wie dem Wunder von Lourdes oder der Heilung durch Berührung irgend welcher Reliquien, sah sich aber genöthigt, dies öffentlich auszusprechen, damit nicht behauptet werden könne, dass die Ergebnisse der Methode in der medicinischen Klinik in Bonn günstige gewesen seien“. Dieser Schlusssatz ist wohl die scharfste Kritik der Crotte'schen Behandlung.

Ein anderes Verfahren giebt R. Marguire¹ an: er macht intravenöse Injectionen mit dem genannten Präparat, nachdem er vorher andere Stoffe — Diastase, Nuclein — ohne Erfolg angewendet hatte. Mittels eines eigenen Apparates, einer mit Druckvorrichtung armirten Burette, konnte er von der Lösung Formaldehyd 1,0 : Wasser 2000,0 täglich 50 cm³ in die Armvene injiciren und, wie er sich vorstellt, die Lunge dadurch förmlich auswaschen. Die Methode ist der Nachahmung absolut nicht zu empfehlen, denn einerseits ist die Technik sehr schwierig, andererseits konnte der Autor an sich selbst die Erfahrung machen, dass die Behandlung nicht ungefährlich sei. Es traten im Gefolge der Injectionen bei ihm selbst Albuminurie, Hamaturie und Thrombose einer Armvene auf. Sapientia sat! Trotzdem wurden bisnun etwa 70 Kranke in der angegebenen Weise behandelt. In einigen Fällen schwanden die Bacillen und die klinischen Symptome der Tuberculose ganz; alle übrigen Patienten wurden gebessert. Allerdings hätte sich das auch auf einfachere, weniger gefährliche Weise erreichen lassen.

Hirschfelder² empfiehlt eine 50 procentige Lösung von Formalin in absolutem Alcohol als Mittel gegen den Nachtschweiss der Phthisiker, rath aber, die Vorsicht zu gebrauchen, die hauptsächlich von der Schweiss Secretion betroffenen Stellen nicht auf einmal, sondern mit tagelichen Intervallen, eine nach der anderen, rasch bepinseln zu lassen und dann zu bedecken, um die Kranken vor den irritirenden Dämpfen zu schützen. Ich selbst habe in einer grossen Zahl von Fällen in der Heilanstalt Allard und in meiner Privatpraxis Gelegenheit gehabt, mich von der meist prompten Wirksamkeit dieses Mittels zu überzeugen, analog der Inunctionscur bei Syphilis lässt man jeden Abend eine andere Körperstelle (Brust, Rücken, Arme, Unterarm, Beine) mit dem Formalinalcohol bepinseln, während der Prozedur wendet der Kranke den Kopf ab, bedeckt Mund und Nase mit einem Tuche oder dergl., um die Dämpfe nicht einzuathmen; doch empfiehlt es sich, immer genau darauf zu achten, ob nicht ein im Gefolge des Formalinalcohols mitunter auftretendes Eczem

1. Marguire, Die Prognose und Behandlung der Lungentuberculose. Ri-Manch. med. Wochenschr. 1904.

2) Hirschfelder, Semaine médicale. 1899.

es nöthig macht, die Behandlung für kurze Zeit zu unterbrechen oder — was zum Glück selten ist — überhaupt einzustellen, weil schon der ersten Application ein schwerer Hautreiz folgt. Karl¹⁾ giebt eine 5 bis 10 procentige Formaldehydseife an, mit der vor dem Zubettgehen der Rumpf eingeseift und abgeschäumt, hierauf mit einem trockenem Tuche abgerieben wird.

Auch bei chirurgischer Tuberculose ist Formalin verwendet worden. Hahn (cit. nach Hildebrand²⁾) hat bei Gelenkstuberculose Injectionen mit Formalin in die Gelenke vorgenommen; die Resultate sollen gute gewesen sein. Doch giebt Hildebrand an, dass es heftige Schmerzen mache, über die seine Kranken „ganz verzweifelt“ waren. Es dürfte sich daher für diese Zwecke kaum allgemein einbürgern.

Ausser dem Formalin als solchen sind auch einige Verbindungen des Präparates dargestellt worden.

Unter diesen wäre zunächst das durch Einwirkung von Formaldehyd auf Gelatine gewonnene **Glutol** und das aus Casein erzeugte **Formaldehydcasein** zu nennen, wasserunlösliche Pulver, die als Ersatzmittel des Jodoforms empfohlen werden, diesem aber entschieden nachstehen.

Von löslichen Verbindungen, aus denen sich allmählich Formaldehyd abspaltet, ist die mit Milchzucker zu erwähnen: Wenn man ein Molekül Halogenalkali mit zwei Molekülen Milchzucker heiss löst und zwei Moleküle Formaldehyd damit reagiren lässt, die Lösung dann im Vacuum concentrirt, so erhält man eine zähflüssige Masse; diese wird im warmen Zustande mit Milchzucker gemischt, um sie pulverig zu erhalten (S. Fränkel). Dieses Präparat, **Sterisol**, ist ein wasserlösliches, geruch- und geschmackloses Pulver und wird von Rosenberg³⁾ innerlich gegen verschiedene Infectiouskrankheiten, so auch gegen Tuberculose, gegeben. Die Wirkung soll vor allem desinficirend sein und durch die allmähliche Abspaltung des Formaldehyds im Organismus zustande kommen.

Eugenoforn (durch Einwirkung von Formaldehyd auf Eugenol in alkalischer Lösung entstanden) und **Urotropin** (Hexamethylentetramin, durch Einwirkung von Ammoniak auf Formaldehyd gewonnen) können hier nicht näher auseinandergesetzt werden. Allen Verbindungen kommen die Wirkungen der Grundsubstanz zu, ohne dass sie aber einen Vortheil vor anderen Antiseptics hätten. Die innere Anwendung der Formaldehydverbindungen wird nach S. Fränkel's Ansicht immer an der reizenden Wirkung auf Schleimhäute scheitern. Die durch Einwirken von Formaldehyd auf Creosot und Guajacol gewonnenen Präparate, Pneu-min und Pulmoform, sind schon im Capitel Creosot erwähnt worden.

1) Karl, Deutsch. med. Wochenschr. 1901. No. 43.

2) Hildebrand, Tuberculose und Scrophulose. Deutsche Chirurgie von v. Bergmann und v. Bruns.

3) Rosenberg, Zeitschrift f. Hygiene und Infectiouskrankheiten. 1897.

Ein hierher gehörendes Medicament muss etwas eingehender besprochen werden, weil es vor kurzem viel von sich reden gemacht hat, nicht wegen seines therapeutischen Werthes, vielmehr einzig und allein in Folge der enormen Reclame, die für dasselbe gemacht wurde. Es ist das **Igazol**, von Cervello¹⁾ empfohlen. Es ist eine Verbindung des aus Formaldehyd durch Polymerisirung entstandenen Trioxymethylen, $(\text{HCOH})_3$ mit Jodoform, dem etwas Chloralhydrat und Terpin beigemengt ist. Das Trioxymethylen, ein weisses, krystallinisches, stark nach Formaldehyd riechendes Pulver, geht beim Erwärmen in Formaldehyd über. Bezüglich der anderen Bestandtheile des Igazols sagt Ehrenfeld²⁾: „Das Jodoform setzt durch seine Verbindung mit dem Trioxymethylen die reizende Wirkung des Formaldehyds ganz ausserordentlich herab und wirkt, wie de Renzi u. A. behaupten, sedativ auf die Schleimhäute. Diese Wirkung wird noch erhöht durch den geringen Zusatz von Chloralhydrat (Liebreich). Das Terpinhydrat ist ein Derivat des Terpinöls, ein farbloses, krystallinisches Pulver, welches sich beim Erwärmen leicht verflüchtigt: es ist als vorzügliches Expectorans von Lépine empfohlen, vermehrt in kleinen Dosen die Secretion der Bronchialschleimhaut und wirkt hierdurch, sowie das Jod, verflüssigend auf die Secrete, wodurch die Expectoration erleichtert wird, und befördert die Resorption chronischer, exsudativer Schwellungen der Schleimhäute des Respirationstractes.“

Die Anwendung des Igazols geschieht durch einen eigenen Apparat „Salus“, einen einfachen Wasserkessel, auf dem durch ein Spirituslämpchen das aufgestreute Igazolpulver verdampft wird. Ehrenfeld giebt folgende Anweisung: „Zum Zweck der Inhalation zündet man nun den Spiritusbrenner des Apparates an und vertheilt auf der tellerförmigen Oberfläche desselben das Pulver. Sobald das Wasser zu sieden beginnt, ja sogar schon bei einer etwas niedrigeren Temperatur, tritt wieder die chemische Umwandlung des Trioxymethylen in Formaldehyd ein, und die Luft wird mit Formaldehyd- und Jodoformdämpfen erfüllt.“

In dem Zimmer, in welchem sich der Kranke befindet, wird nun in vorbeschriebener Weise der Apparat in Thätigkeit versetzt und bei einem Rauminhalt des Zimmers von je 80 m^3 2—3 g des Pulvers auf den Teller des Apparates vertheilt. Nach 2—3 Stunden ist dasselbe bis auf einen kleinen unverwerthbaren Rückstand vergast. Den Apparat stellt man am besten auf einen Tisch, jedoch nicht in die unmittelbare Nähe des Patienten, da die zu concentrirt eingeathmeten Dämpfe zu starken Hustenreiz zur Folge hätten, sondern in eine Zimmerecke.

Es machen sich hierdurch die Formaldehyd- und Jodoformdämpfe nicht sehr stark fühlbar und nur selten tritt in den ersten paar Tagen

1) Cervello, Cura della tubercolosi coi vapori d'igazolo. Therap. Monatshefte. 1900.

2) Ehrenfeld, Zur Behandlung der Lungentuberculose durch Inhalationen mit Jodoformformaldehyd (Igazol) nach Cervello in Palermo. Wien. med. Wchschr. 1901.

ein leichtes Brennen in der Nase und im Halse auf. Sehr bald gewöhnen sich die Patienten an diese Atmosphäre, und wenn wir später in der Dosis auf 8 und 9 g steigen, wird dieselbe anstandslos vertragen. Am practischsten wählt man als Zeitpunkt für die Inhalationen die Nachmittagsstunden von 1—4 Uhr und die Abendstunden von 9—12 Uhr.

Während der Nachmittags-Inhalation und zum Theile auch Abends lasse ich die Kranken, so lange sie wach sind, methodisch tiefe Respirationsbewegungen ausführen, um die inhalirte Luft möglichst tief in die Lungen eindringen zu lassen. Was die Dosirung betrifft, so nimmt man am ersten und zweiten Tage zweimal je 1 g auf je 80 m³ Rauminhalt des Zimmers und steigt allmählich, je nach der Schwere des Falles und der Angewöhnung des Patienten an das Medicament, bis auf 8 und 9 g pro obgenannter Raumeinheit. Nur wenn stärkere Reizerscheinungen, Hustenreiz oder starkes Brennen in den Schleimhäuten auftreten sollten, empfiehlt es sich, die Tagesdosis von 5 g nicht zu überschreiten.“

Auf Grund seiner Versuche am Krankenbett äussert sich Ehrenfeld sehr lobend über das Igazol und sieht die Ursache seiner Wirksamkeit:

1. In der directen Desinfection der Bronchien oder Cavernen und der Vernichtung von Secundärbakterien.

2. Im Auftreten congestiver, hyperaemischer Zustände im Lungenparenchym, hervorgerufen durch die leichte Reizwirkung des Gases mit allen ihren Folgen (vermehrte Circulation, gesteigerter Stoffwechsel, Unterstützung der Abwehrmittel des Organismus, leichtere Ausscheidung der Stoffwechselproducte etc.).

3. In der langsamen Umformung des Gewebes von einem für die Tuberkelbacillen günstigen Nährboden in einen ungünstigen durch Imbibition mit den antiseptischen Substanzen.

Er fasst seine Resultate in folgenden Sätzen zusammen:

„Fast alle Patienten vertrugen die Inhalationen anstandslos, und zeigte sich schon nach einwöchentlicher Dauer eine wesentliche Erleichterung der Expectoration, Abnahme des Hustenreizes und der Menge des Auswurfes; dies konnte nicht bloß bei Spitzenkatarrhen, sondern auch bei vorgeschrittenen Fällen beobachtet werden. Ferner Schwinden des Nachtschweisses, Hebung des Appetits und des allgemeinen Kräftezustandes.

In den Fällen, wo Besserung oder Heilung eintrat, Abnahme bis Verschwinden der Rasselgeräusche und Rückgang des Dämpfungsbereiches. Hartnäckigeren Widerstand leistete das Fieber, welches nur langsam und successive eine Abnahme zeigte, manchmal trotz sonstiger Besserung nicht wesentlich beeinflusst werden konnte. Am auffallendsten zeigte sich jedoch der Werth der Inhalationsbehandlung in der Zunahme des Körpergewichtes: im Falle 1 betrug dieselbe 9 kg innerhalb 6 Monate. Manchmal konnte man mit der Schärfe eines Experiments nachweisen.

wie mit dem Aufhören der Inhalation sich sämtliche Beschwerden wieder einstellen, um bei fortgesetzter Inhalation abermals zu verschwinden.⁷

Cervello selbst will im Zeitraum von 2 Monaten von 26 Tuberculosen 10 geheilt haben, während 9 fast geheilt, 2 gebessert wurden. Preissach¹ giebt Besserung des Hustens, der Expectoration, des Appetits und Schlafes an, während Fieber, Lungenbefund und Bacillengehalt gleich geblieben sind. Zu ähnlichen Resultaten ist Beerwald² gekommen. Auch Guerra's³ Beobachtungsergebnisse waren recht zweifelhafter: von 5 Patienten, die der Verfasser das Igazol inhaliren liess (täglich 3 Stunden) verschlimmerten sich drei, einer blieb stationär und nur bei einem trat eine Besserung ein; die Temperatur blieb stets fieberhaft, Husten und Sputum nahmen wohl ab, aber die Quantität des letzteren blieb gleich, die Bacillen verschwanden nicht vollständig, die Athmungsgeräusche klärten sich auf, endlich nahm nach drei Monaten das Körpergewicht um 2 kg zu. Auch meine eigenen, in der Heilanstalt Alland gemachten Erfahrungen sprechen dafür, dass wir im Igazol ein Mittel besitzen, das unter Umständen subjective Beschwerden mildern, besonders die Expectoration erleichtern kann, dass aber ein objectiv curativer Einfluss auf die Tuberculose nicht von ihm zu erwarten ist. Ausserdem möchte ich auf die von Ehrenfeld empfohlenen methodisch tiefen Respirationsbewegungen auf das Entschiedenste widerraten, resp. nur nach strengster Individualisirung auf ganz bestimmte Fälle zu beschränken empfehlen. So wie für jedes kranke Organ mögliche Ruhe als selbstverständliche Massregel betrachtet wird, ebenso muss es doch auch bezüglich der Lunge gehalten werden, um so mehr als Blutungen, Pneumothorax, Aspiration zerfallener Knoten in gesunde Lungenpartien durch tiefe Athemzüge besonders leicht entstehen können. Es muss daher das immer betonte Individualisiren bei Behandlung der Tuberculose ganz besonders auch für die Lungengymnastik gelten. Thierversuche, die Wolff⁴ zur Beurtheilung der Igazolvirkung anstellte, haben ein völlig negatives Resultat ergeben: die mit Igazol behandelten Thiere starben sogar früher als die Controlthiere. Ebenso wenig ermunternd sind die therapeutischen Versuche Hoffner's⁵. Das Igazol dürfte also bald wieder seine Rolle ausgespielt haben.

Ueberhaupt ist von den Formaldehydpräparaten nichts für die Phthiseotherapie zu erwarten, da die Ausnutzung seiner eminenten

1) Preissach, Die Behandlung der Lungentuberculose mit Igazol. Ungar. med. Wochenschr. 1901.

2) Beerwald, Meine Erfahrungen mit Cervello's Igazol. Therap. Monatshefte. 1901.

3) Guerra, Behandlung der Tuberculose mit Igazol. Ref. Wien. klin. Wochenschrift. 1900.

4) Wolff, Demonstration von Präparaten tuberculöser Thiere nach Heil- u. Igazolbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1901.

5) Hoffner, Ueber Igazol bei Lungentuberculose. Therap. Monatshefte. 1901.

desinfectorischen Fähigkeiten, die sie zu wichtigen hygienischen Mitteln machen, an der starken Reizwirkung auf die Schleimhäute scheitert. Ob es aber der Chemie gelingen wird, eine Verbindung herzustellen, der diese üble Nebenwirkung fehlt, die also ohne Scheu in entsprechender Dosis anzuwenden wäre, ist sehr zweifelhaft. Anders ist es mit der äusseren Anwendung in Form des Formalinalcohols oder der Formalinseifen gegen den Nachtschweiss; in dieser Wirkung wird das Formalin kaum von einem zweiten Präparat übertroffen werden können.

IV. Arsenverbindungen.

Die Behandlung der Tuberculose mit **Arsenpräparaten**, schon im Jahre 1867 von Isnard¹⁾ empfohlen, wurde besonders von Buchner²⁾ studirt und auf das Entschiedenste propagirt. Er liess sich bei seiner „ätiologischen“ Therapie von folgenden Gedanken leiten: Man darf keine Antiseptica anwenden, die die Bacillen direct zu tödten vermögen, man soll im Gegentheil die Infectionskrankheiten mit solchen antiseptisch wirkenden Medicamenten behandeln, welche die Widerstandsfähigkeit der Gewebe den Bacillen gegenüber erhöhen; dies kann aber nur erzielt werden, wenn man entzündliche Veränderungen des Gewebes hervorruft, denn nur darin besteht die natürliche, zur Heilung führende Reaction des thierischen Körpers gegenüber den Spaltpilzen. Solche „dynamische Wirkungen“ kommen aber neben einigen anderen Substanzen besonders dem Arsenik zu.

Hinsichtlich der Tuberculose hält er vor allem leichte Initialfälle für geeignet, ebenso lässt sich das Präparat zu prophylaktischen Zwecken benützen.

Er verwendet die arsenige Säure, in Wasser gelöst, in Dosen von 0,002—0,010 g pro die. Bevor aber auf die von Buchner und anderen Autoren gemachten klinischen Erfahrungen eingegangen werden soll, mögen zuerst die physiologischen Wirkungen der Arsenpräparate auseinandergesetzt werden. Von diesen kommen für die Therapie nur die arsenige Säure, d. h. das Arsenigsäureanhydrid, acidum arsenicosum, As_2O_3 , das in regulären Octaedern und rhombischen Crystallen oder als amorphe porzellanartige Masse vorkommt, ferner der Liqueur Kalii arsenicosi, Solutio arsenicalis Fowleri, dargestellt durch Kochen von arseniger Säure, Kaliumcarbonat und Wasser und nachheriger Zufügung von Spiritus melissae compositus (100 Theile enthalten 1 Theil Acid. arsenicos.) und die Arsensäure, H_3AsO_4 respective das arsen-saure Natron, der Liqueur Pearsonii in Betracht. Eine Modification

1) Isnard, cit. nach Buchner, Die aetiolog. Therapie etc.

2) Buchner, Die aetiologische Therapie und Prophylaxe der Lungentuberculose. München 1883. — Zur aetiologischen Therapie der Lungenschwindsucht. Aerztl. Intelligenzblatt. 1883.

dieser Lösung ist das nach Ziemssen-Speth (Vide Jesionek)¹⁾ hergestellte Präparat. Das darin gelöste Salz hat wahrscheinlich die Formel:



Diese Lösung enthält eine geringe Alkalimenge und reagiert, wie Jesionek constatirt, wesentlich weniger stark alkalisch als eine gleich viel arsenige Säure enthaltende Lösung von Natrium arsenicosum. Das Salz wird durch Kochen von arseniger Säure mit Natronlauge und Ausfällen mit absolutem Alkohol gewonnen; es fällt dabei in Form eines weissen, feinpulverigen Niederschlages, der die angegebene Zusammensetzung hat, aus.

Hinsichtlich der Wirkung der Arsenpräparate im Organismus unterscheidet Sée:

1. Die, wenn nicht antiparasitären, so doch wenigstens anti-fermentativen Eigenschaften.

2. Die Wirkung als Sparmittel und Modifier der Parenchyme.

3. Die respiratorische und antidyspnoische Wirkung.

4. Die Verminderung des Blutdruckes in den Gefässen.

5. Die Wirkung auf das Nervensystem, von der Blutdruckverminderung abhängig.

Die antiseptische Wirkung des Arsens ist unbewiesen und unwahrscheinlich. Wie angedeutet, behauptet ja auch Buchner, dass die Tuberkelbacillen nicht getödtet werden, sondern die Wirkung von der Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe abzuleiten sei.

Unter der Einwirkung der arsenigen Säure wird der Hefe die Fähigkeit, Zucker zu vergähren, entzogen, desgleichen ihr Wachsthum und ihre Vermehrung gehemmt. Unorganisirte Fermente werden dagegen nicht beeinflusst. Gewisse Bacterien, wie Bact. thermo und Schimmelpilze, besitzen eine bisher nicht geklärte Immunität gegen Arsenverbindungen (Lewin)²⁾. Tuberkelbacillen werden durch Zusatz von Arsenik zum Sputum nicht getödtet.

Die Wirkung der Arsenpräparate als Sparmittel lässt sich, wie Sée ausführt, aus folgenden Thatsachen beweisen:

1. Aus der Abnahme des Harnstoffes, die auf eine Verminderung der Verbrennungsprocesse hinweist.

2. Aus der Abnahme der ausgeathmeten Kohlensäure.

3. Aus dem Sinken der Temperatur als Ausdruck für verminderte Eiweisszersetzung.

Was den Einfluss des Arsens auf die Blutbereitung betrifft, haben die Versuche von Stockman³⁾ ergeben, dass längere Zeit fortgesetzte subcutane oder interne Einverleibung von arseniger Säure in kleinen Dosen bei gesunden Kaninchen die Zahl der rothen Blutkörperchen

1) Jesionek, Die Modification der subcutanen Arseniktherapie nach Ziemssen-Speth. Münch. med. Wochenschr. 1902.

2) Lewin, Arsen. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. II.

3) Stockman, Edinb. med. Journ. 1897.

und den Hämoglobingehalt nicht tangirt, wohl aber auf das Knochenmark eine ausgesprochene Wirkung ausübt: die Zahl und Grösse der von rothen Blutkörperchen ausgedehnten Capillaren des Knochenmarks nimmt zu, auch andere Zellveränderungen deuten auf eine Neubildung von rothen Blutzellen hin. Offenbar wird aber unter dem Einfluss des Arsens auch der Zerfall der Erythrocyten befördert, so dass trotz vermehrter Bildung deren Zahl unverändert bleibt. Die Zahl der Leucocyten nimmt durch kleine Arsendosen zu. Andere Autoren behaupten aber eine thatsächliche Vermehrung der Erythrocyten, wie später erwähnt werden wird.

Die respiratorische Wirkung des Arsens, eine Verminderung des Athembedürfnisses, erklärt sich daraus, „dass der Gasaustausch zwischen der Blutluft und der atmosphärischen Luft nicht so unausgesetzt nothwendig ist“ (Sée), was auch mit der Verminderung der Kohlensäure in der Expirationsluft, d. h. einem relativen Ueberschuss des Sauerstoffes übereinstimmt. Durch Thierversuche wurde gezeigt, dass das Athmungscentrum anfangs direct erregt wird, indirect aber durch die Erregung der Vagusendigungen in der Lunge.

Die Herabsetzung der Circulation äussert sich in einer beträchtlichen Abnahme der Pulsspannung durch Verlust des Gefässtonus, nach anfänglicher Pulsbeschleunigung später Verlangsamung der Frequenz durch Paralyse der Ganglien. Die Wirkung auf das Nervensystem giebt sich durch eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes und Lähmung der motorischen Nerven zu erkennen.

Local wirkt Arsen auf der Haut und den Schleimhäuten reizend, selbst entzündungserregend und gangräneseirend. Noch intensiver ist die Wirkung auf die der Epidermis beraubte oder überhaupt pathologisch veränderte Haut.

Magensaft, Speichel, Pancreassaft werden durch Arsenik nicht beeinflusst. Die löslichen Verbindungen werden im Magen leicht resorbirt. Kleine Dosen erzeugen ein locales Hungergefühl; auf grössere Dosen treten die bekannten schweren Magen-Darmstörungen auf.

Cloetta setzt die Wirkung der Arsenpräparate in folgender Weise auseinander: Ob Arsen (respective Phosphor oder Antimon) selbst oder gewisse Oxydationsstufen, z. B. arsenige Säure die Wirkung ausüben, ist unentschieden: der Einfluss auf das Protoplasma ist local wie resorptiv reizend: entweder führt dieser Reiz als Steigerung des Lebensreizes zu vermehrter verbesserter Ernährung oder, toxisch, zu Schwellung, Trübung und nachfolgender (sogenannter) fettiger Degeneration oder zu Wucherung des Bindegewebes mit consecutiver Sclerosirung, zur Widerstandsunfähigkeit gegen Fäulnissprocesse im Darm und sonstige Fermentvorgänge im Magen und Darm, sowie Necrosirung dieser Schleimhäute durch schwere locale Circulationsstörungen.

Robin und Binet¹⁾ sind in neuester Zeit durch eingehende Ver-

1) Robin et Binet, Les indications prophylactiques et thérapeutiques de la phthisie pulmonaire fondées sur la connaissance de son terrain. *Bullet. méd.* 1902.

suche zu dem Schlusse gekommen, dass die Arsenpräparate dadurch eine Wirkung gegenüber der Tuberculose entfalten, dass sie das „Terrain“ modificiren, dem Kräfteverfall entgegenarbeiten, desgleichen die Kohlensäureproduction, die Menge des gesammten consumirten Sauerstoffes und des von den Geweben aufgenommenen Sauerstoffes vermindern. Die von den beiden Autoren ausgesprochenen Schlussfolgerungen lauten ungefähr folgendermaassen:

Eine der wichtigsten Erscheinungen der phthisischen Constitution ist die vermehrte Fixation von Sauerstoff und Production von Kohlensäure seitens des Organismus. Das ganze therapeutische und prophylactische Streben muss daher trachten, diesen Chemismus zu modificiren und ihn den normalen Verhältnissen zu nähern. Unter zahlreichen, hygienisch physicalischen Mitteln sind auch einige im Stande, dies zu erreichen. Zu diesen gehören z. B. der Leberthran und die Arsenpräparate. Eine antibacilläre Therapie allein würde nicht genügen, die Tuberculose zu heilen, es muss vielmehr auch der Organismus selbst durch die Veränderung der Oxydationsprocesse widerstandsfähiger gemacht werden.

Die Versuche der genannten Autoren mit Natrium arsenicosum und Solutio Fowleri haben ergeben, dass nach dreissigtägigem Gebrauche dieser Medicamente die in Rede stehenden Verhältnisse sich in folgender Weise änderten:

| | |
|--|----------------------------|
| Producirte Kohlensäure | wurde um 26.3 pCt. weniger |
| Verbrauchter Sauerstoff | „ „ 27.7 „ „ |
| Von den Geweben absorbirter Sauerstoff | „ „ 34.2 „ „ |

Gelegentlich der Besprechung der Kakodylpräparate wird noch einmal davon die Rede sein.

Durch länger fortgesetzte Einnahme entsprechender Arsendosen tritt eine Gewöhnung an das Gift ein; bekanntlich giebt man Pferden Arsenik, um ihr Fell glänzender zu machen, desgleichen sollen die Arsenikesser in Steiermark leistungsfähiger sein. Nach Metschnikoff (cit. nach Cloetta) tritt die Gewöhnung an höhere Dosen so auf, dass — unter Betheiligung der Leucocyten — eine echte, durch Serum-einspritzung auf andere, nicht daran gewöhnte Thiere übertragbare Immunität entsteht. Ueber die Arsenikvergiftung soll hier nicht gesprochen werden, da das zu weit führen würde; nur sei erwähnt, dass bei der acuten Arsenintoxication nach Cloetta durch fermentative Vorgänge (Vide das bei den Terpenen Gesagte) ein grosser Theil von Protoplasmanmoleculen abstirbt, der autolytischen Digestion und der Ausscheidung verfällt. Die dadurch und durch den Glycogenschwund entstehenden Lücken werden durch Fett, das dem Blute entnommen ist, ausgefüllt; es findet sich Fett in den erkrankten Zellen, und es zeigt sich vermehrte Stickstoffausscheidung durch den Harn.

Was die therapeutische Verwendung des Arseniks betrifft, so haben die Beobachtungen und Publicationen von Buchner verschiedene andere Autoren zu Nachuntersuchungen angeregt. Buchner hat in

mittelschweren, ja selbst in schweren Fällen so eclatante, curative Einflüsse des Arsens gesehen, besonders Aufhören des Fiebers (spätestens am 12. Tag, sehr oft früher) und der Nachtschweisse, Kräftigung, Nachlass der Brustschmerzen, Rückkehr des Appetits, Verminderung von Husten und Auswurf, dass er, wenn auch keine Heilung, so doch entschiedenen Stillstand des tuberculösen Processes unter Arsenikgebrauch feststellte.

Hinsichtlich der Dosis meint er, man solle, statt von geringeren allmählich zu höheren zu steigen, das umgekehrte Verfahren einschlagen: Patienten, die 0,002 und 0,005 Arsenik ohne Anstand vertragen, zeigen auch bei 10 mg pro die keine Intoxicationsercheinungen; 10 mg aber ist bei Fiebernden indicirt. Um also keine Zeit zu verlieren, giebt er bei solchen Kranken am ersten Tage 0,002, am zweiten 0,005, am dritten 0,010 des Medicaments. Nur in leichteren, fieberlosen Fällen kann man nach seiner Angabe mit kleineren Dosen auskommen. Ueber die weitere Behandlung sagt Buchner folgendes:

„Die weitere Frage ist nun aber, was dann geschehen soll, wenn die Arsenwirkung mit dem Cessiren des Fiebers deutlich zu Tage getreten ist; die zweckmässigste Verfahrungsart hier zu finden, bedarf einer genauen Individualisirung. Manche Personen vertragen die Dosis von 10 mg noch für einige Zeit: bei den meisten aber wird es sich empfehlen, sogleich auf 5 mg herabzugehen und dabei zu bleiben. Es zeigt sich nämlich bei zu starker Anwendung des Arsens in manchen Fällen eine Nebenwirkung desselben, welche gerade beim Tuberculösen sehr unangenehm wird, und dies ist die Reizung der Kehlkopf-, namentlich aber der Bronchialschleimhaut, welche sich in einer erhöhten Disposition dieser Schleimhäute zu catarrhalischen Affectionen äussert. Diese „Nebenwirkung“ des Arsens ist allerdings insofern keine Nebenwirkung, als dieselbe aus der allgemeinen Wirkungsweise desselben auf die Körpergewebe ihre genügende Erklärung findet. Der gesteigerte Ernährungsstand aller Drüsen führt bei einer nicht ganz normalen Schleimhaut sehr leicht zu übermässiger Reizung und Hypersecretion. Man erkennt in der That bei solchen Patienten aus der Beschaffenheit des Auswurfes und auch aus den auscultatorischen Erscheinungen sehr leicht, dass es sich lediglich um eine bronchitische Reizung handelt. Dieser Reizzustand, der bei einzelnen Personen auftritt, muss nun vermieden werden, und da man nie wissen kann, ob ein Kranker dazu disponirt ist oder nicht, so räth die Vorsicht, die Arsendosis jedesmal, sobald die Fieberwirkung eingetreten ist, von 10 auf 5 mg wieder zu vermindern.“

Zu wesentlich anderen Resultaten als Buchner kam Stintzing¹⁾ bei seinen Versuchen: Eine Herabsetzung der Temperatur war nur bei einer kleinen Zahl von Kranken zu beobachten, war aber auch bei diesen nicht constant: eine Verminderung der Athemnot, des Hustens und Auswurfes

1) Stintzing, Beitrag zur Anwendung des Arsens bei chronischen Lungenleiden, insbesondere bei der Lungentuberculose. München 1883.

war nicht deutlich zu sehen, die Pulsfrequenz nahm bei manchen zu, bei anderen ab, blieb bei wieder anderen gleich. Und was besonders den objectiven Lungenbefund betrifft, so liess sich nie ein Rückschritt, wohl aber elfmal ein Fortschreiten des Processes nachweisen. Der Einfluss der Medication auf die Vitalcapacität der Lunge war — wenn überhaupt vorhanden — kaum merkbar, die bacteriologische Untersuchung des Sputums ergab desgleichen keine Anhaltspunkte für eine Heilung der Kranken. Die Ergebnisse dieser Versuche sind also ganz negativ.

Auch aus einem Vortrag Kempner's¹⁾ geht hervor, dass sich seine Erwartungen bezüglich der Erfolge der Arsenikbehandlung der Tuberculose nicht erfüllt haben. In der Discussion schliesst P. Guttman²⁾ sich dieser Ansicht an, giebt nur das eine zu, dass der Arsenik in einem Theil der Fälle eine Zunahme des Körpergewichtes zur Folge gehabt habe. Dagegen wird der Process selbst absolut nicht beeinflusst, ebenso unverändert bleibt das Fieber. Der Appetit wurde zwar in manchen Fällen besser, blieb in anderen wie er war, wurde aber manchmal deutlich geringer. Von Intoleranzerscheinungen beobachtete Guttman Kopfschmerz, Schwindel, Kolikerscheinungen, in einem Falle Salivation. Auch gegen Buchner's Behauptung von der prophylactischen Wirksamkeit des Arsens wendet sich Guttman, indem er betont, dass Arbeiter in Arsenikbergwerken nicht immun gegen Tuberculose seien, ja dass Thiere erwiesenermaassen in arsenhaltiger Atmosphäre leichter erkranken als in arsenfreier.

In analoger Weise äussern sich die anderen Redner in der Discussion zu Kempner's Vortrag. Als einzige Arsenikwirkung bliebe darnach im günstigsten Falle eine Beeinflussung des Ernährungszustandes, insofern dieser unter sorgfältiger, systematisch geleiteter Arsencur sich bessert.

Was die Darreichung der Arsenpräparate betrifft, so wurde, wie schon erwähnt, von Buchner die arsenige Säure in wässriger Lösung, und zwar mit einem Zusatze von Aqua Cinnamomi gegeben. Auch in Form von Pillen kann dieses Präparat verordnet werden. Häufiger noch ist die Dispensation des Arsens in Form der Solut. arsenic. Fowleri, meist mit Wasser oder mit einem Stomachicum (Tinct. Chinae compos.). Renaut³⁾ hat vor nicht langer Zeit die rectale Application der Fowler'schen Lösung empfohlen: er injicirt täglich 2—3 Mal je 5 cm³ einer Mischung von 4,0 Solut. Fowler. mit 56,0 Aq. dest. in das Rectum. Doch reizen diese Clysmen derart, dass fast immer Diarrhoeen folgen. Auch in Verbindung mit Eisen wird Arsen besonders in Italien gegeben, so das von Zambelletti⁴⁾ empfohlene

1) Kempner, Vortrag im Verein f. inn. Med. in Berlin. 1884.

2) P. Guttman, Discussion zu Kempner's Vortrag. Deutsche med. Wochenschrift. 1884.

3) Renaut (et Gautier), L'acide cacodylique dans la tuberculose. Bull. d'acad. de méd. 1899. Ref. Revue de la tuberculose. 1899.

4) Cit. nach Schröder.

lösliche Eisenarseniat. Es wird entweder in Pillen- oder Tropfenform (5 Tropfen oder 1 Pille = 0,05 lösliches Eisenarseniat = 0.001 acid. arsenicosum) oder, wenn das Präparat nicht vertragen wird, in subcutaner Injection gegeben (täglich $\frac{1}{4}$ —1 Spritze).

Wegen der recht zweifelhaften Erfolge ist man von der Arsenbehandlung der Tuberculose fast ganz abgekommen; erst vor wenigen Jahren ist sie wieder in veränderter Form aufgenommen worden und es wird, ganz besonders von französischen Collegen, ein neues Präparat warm empfohlen. Es ist das die **Kakodylsäure**, Dimethylarsinsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}$ und ihr Natriumsalz, Natrium kakodylicum $\text{AsO}(\text{CH}_3)_2\text{ONa}$. Die Kakodylsäure ist schon vor vielen Jahren von Jochheim¹⁾ an Stelle der andern Arsenpräparate empfohlen worden. Da diese Arsenverbindung jedoch die unangenehme Nebenwirkung besitzt, dem Harn, Schweiss und der Expirationsluft der Kranken einen sehr widerlichen Geruch nach Knoblauch zu verleihen, so vermochte sich ihr Gebrauch nicht einzubürgern. Neuerdings hat Danlos wiederum darauf hingewiesen, dass die Kakodylsäure in Folge ihres Reichthums an Arsen (54 pCt.) ihrer Löslichkeit und relativ geringen Giftigkeit grössere Beachtung verdient, als ihr bisher zu Theil wurde. Danlos gab die Kakodylsäure in Form des Natriumsalzes bei Psoriasis in Dosen von 0,25 g pro die innerlich und zu 0,1 g pro die subcutan. In solchen Gaben wurde das Mittel sehr gut vertragen und übte einen günstigen Einfluss auf die Erkrankung aus. Zur Bekämpfung eines Falles von Pseudo-Leukämie verabreichte man innerhalb 3 Wochen 10 Injectionen von je 0,15 g Natr. kakodylic. Diese Injectionen sind nicht schmerzhaft und es liess sich hierbei eine rapide Zunahme des Körpergewichtes feststellen, obschon sich das Volum der Drüsen nicht veränderte. Danlos glaubt, dass die therapeutischen Dosen der Kakodylsäure eventuell noch mehr erhöht werden dürften, als dies in seinen Versuchen geschah; indessen scheint es bedenklich, diese Dosen noch zu steigern (Merck).

Dabei ist nämlich zu bemerken, dass, wie S. Fränkel meint, die Kakodylsäure als ebenso giftig anzusehen ist, wie die anderen Arsenpräparate, da sie im thierischen Körper die gleichen Erscheinungen erzeugt, wie die anorganischen Arsenverbindungen, wohl nachdem aus der Kakodylsäure arsenige Säure entstanden ist. Die scheinbar geringere Giftigkeit glaubt er darauf zurückführen zu sollen, dass die arsenige Säure aus der Kakodylsäure sehr langsam entsteht, so dass es sich, wenn auch nicht um eine Verringerung, so doch um eine Verlangsamung der Wirkung handelt.

Pokhorow¹⁾ fasst seine Versuchsergebnisse in folgende Sätze zusammen:

1. Die Kakodylsäure ist unter jene Arsenverbindungen zu rechnen.

1) Jochheim, Cit. aus Merck's Berichten.

2) Prokhorow, Wratsch. 1899. No. 19.

welche vom thierischen Organismus in sehr grossen Dosen vertragen werden und deshalb im Vergleich zu den übrigen Arsenpräparaten als nicht toxisch zu betrachten sind.

2. Gleichviel ob innerlich genommen oder subcutan applicirt, übt die Kakodylsäure eine tonisirende Wirkung aus, welche sich durch Besserung des Allgemeinbefindens, Vermehrung des Appetits und Zunahme des Körpergewichtes kundgibt.

3. Die tonisirende Wirkung ist vorzugsweise zu Beginn der Behandlung ausgeprägt und nimmt mit der Zeit etwas ab, doch ist die Zunahme des Körpergewichtes in sehr vielen Fällen eine bleibende zu nennen.

4. Die Kakodylsäure verursacht selbst in grossen Dosen keine Darmstörung. Ihre Aufspaltung im Organismus vollzieht sich äusserst rasch und die Ausscheidung ihrer Endprodukte wird hauptsächlich durch die Lungen und Nieren bethätigt.“ (Merck's Berichte.)

Renaut und Gautier¹⁾ haben ihre Erfahrungen ausführlich mitgetheilt; sie haben gefunden, dass die Kakodylsäure mit anderen Arsenpräparaten nicht zu vergleichen sei. Sie wird auch in hohen Dosen anstandslos vertragen, besonders bei subcutaner und rectaler Application. Sie setzt das tuberculöse Fieber herab, steigert die Assimilation der Nahrung und führt daher zu rapider Zunahme des Körpergewichtes. Sie hebt den Tonus der Gewebe, die Toxine vermindern sich unter ihrem Einfluss im Organismus. Die Toleranz des Körpers der Kakodylsäure gegenüber ist nach Gautier's Meinung vor Allem darauf zurückzuführen, dass wir es in ihr mit einer organischen Arsenverbindung zu thun haben, während die anorganischen Verbindungen angeblich 20 mal giftiger seien. Damit stimmen allerdings die Angaben Fränkel's, die früher citirt worden sind, keineswegs überein; anderseits aber spricht die Erfahrung viel mehr für die Richtigkeit der Fränkel'schen Behauptungen.

Treten Intoleranzerscheinungen auf, so äussern sie sich in Congestiv- und Erregungszuständen, Leibschmerzen, Ohrensausen, Taubheit, Urticaria, Uterusblutungen u. dgl. Durch Verringerung der Dosis können sie wieder behoben werden. Immerhin aber geht daraus hervor, dass man die Dosen nicht willkürlich steigern darf, sondern sich möglichst an die diesbezüglichen Vorschriften halten soll.

Die Kakodylsäure wird besonders in Form des Natriumsalzes gegeben und seltener innerlich, vielmehr gewöhnlich subcutan oder rectal applicirt. Für die rectale Injection giebt Renaut²⁾ folgende Formel an:

Rp. Natr. kakodyl. 0.25—0.40
Aq. destill. 200.0

Davon werden jedesmal 5 cem injicirt; in den ersten 6 Tagen macht

1) Renaut et Gautier, L'acide cacodylique dans la tuberculose. Bull. d'acad. de méd. 1899.

2) Renaut, Note sur l'injection rectale d'arsenic. Bull. gén. de thérap. 1898.

man täglich zwei, durch weitere 10 Tage je drei Injectionen; nach einer Pause von 3—5 Tagen beginnt man diesen Turnus von neuem.

Zur subcutanen Injection empfiehlt er:

Rp. Natr. kakodyl. 6,4
Alcohol. carbolisat. gtt. X.
Aq. destill. 100,0

Die Lösung enthält 0,64 Natrium kakodylicum (entsprechend 0,05 acid. kakodyl.) im Cubikcentimeter. Sie bleibt wegen des Carbolgehaltes lange Zeit frisch. Man giebt täglich ein bis zwei Spritzen, setzt die Injectionen immer durch 7—8 Tage fort, um sie nach Pausen von 8 Tagen wieder zu beginnen. Wichtig ist, dass das Präparat rein ist.

Gegen die interne Darreichung der Kakodylsäure spricht sich Gautier ganz entschieden aus, da der unangenehme knoblauchartige Geruch der Respirationsluft, durch die Reduction der Kakodylsäure zu Kakodyloxyd entstanden, ferner Verlust des Appetits, mitunter sogar Albuminurie darnach beobachtet worden ist. Auch Renaut räth davon ab; er bevorzugt die Application per Clyisma, die, entgegen der rectalen Injection der Solut. Fowleri, nie Reizerscheinungen zur Folge haben soll.

Anelli¹⁾ giebt das Natriumkakodylat intravenös in Dosen von 0,05 auf 1,0 Aq. destill. pro die. Die Erfolge sollen sehr gute sein.

Auch Seitens anderer Autoren sind Versuche mit Kakodylsäure angestellt worden: Widal²⁾ bestätigt die günstigen Wirkungen. Bei Tagesdosen von 0,05—0,10, subcutan applicirt, bewirkte das Natriumkakodylat nur ausnahmsweise eine Zunahme der Leukocyten, wohl aber bei anämischen Personen eine rapide Vermehrung der rothen Blutkörperchen, die auch nach dem Aussetzen des Mittels noch andauern kann. Doch geht die Vermehrung der Erythrocyten nicht über die Normalzahl hinaus. Die Hämoglobinnmenge wird auch vermehrt, doch nicht im Verhältniss zur Zunahme der Zahl der rothen Blutzellen, so dass der Hämoglobingehalt der einzelnen Zelle geringer bleibt als normal.

Pégurier³⁾ glaubt auf Grund zahlreicher Versuche am Krankenbett, dass die Wirkung der Kakodylpräparate der hygienischen Behandlung allein oder combinirt mit Creosottherapie nicht überlegen sei. Als Indication bezeichnet er die Anfangsstadien der Tuberculose mit geringer Ausbreitung des Processes, aber allgemeiner Schwäche, ferner latente oder zweifelhafte Tuberculose mit ausgesprochener Anämie. Contraindicirt ist die Behandlung, wenn die Tuberculose mit gastro-intestinalen Störungen oder Nierenerkrankungen combinirt ist, bei Fieber und rapider Einschmelzung.

Jalaguier⁴⁾ hat neuerdings eine zusammenfassende Arbeit über

1) Anelli, *Semaine médicale*. 1901. No. 31.

2) Widal, *De la médication cacodylique*. *Semaine médic.* 1900.

3) Pégurier, *Traitement rationel de la tuberculose pulmonaire*. Paris 1901.

4) Jalaguier, *Le cacodylate de soude dans la tuberculose pulmonaire*. Thèse. Paris 1901.

die Kakodylsäure publicirt. Nur die subcutane Injection des Natriumkakodylats giebt nach ihm die sichere Gewähr, dass das Mittel unverändert zur Resorption gelangt, während interne oder rectale Application nicht zu empfehlen sei (*un pis-aller précaire et dangereux*). Als Dosis genügt für Erwachsene 0.05 pro die in wässriger Lösung von 1 : 20, sorgfältigst sterilisirt. Man macht die Injectionen täglich oder jeden zweiten Tag in Serien von 10—12 Injectionen, durch 8 tägige Intervalle getrennt. Die Behandlung muss durch mehrere Monate fortgesetzt werden. Darauf beobachtete er rapide Zunahme der rothen Blutkörperchen, eine Zunahme der Ernährung der Haut und Schleimhäute, Steigerung der Verdauungsfunctionen, des Ernährungs- und Kräftezustandes bei herabgekommenen Patienten. Wenn also die Kakodylsäure auch keine specifische Einwirkung auf den Tuberkelbacillus selbst ausübt, so beeinflusst sie den Verlauf der Tuberculose; besonders im Initialstadium sehr günstig. In vorgeschrittenen Fällen ist ihre Wirkung eine sehr zweifelhafte.

In ähnlichem Sinne äussern sich Monnamy¹⁾, de Langenhagen²⁾ u. A.: ohne eine specifische Wirkung zu entfalten ist die Kakodylsäure ein gutes Unterstützungsmittel bei Behandlung der Tuberculose, das besonders auf die Blutbildung, die Hebung der Ernährung und der Kräfte sehr günstig einwirkt.

Weniger anerkennend spricht sich in neuester Zeit Fraser³⁾ über die Kakodylpräparate aus: er führt ihre relative Ungiftigkeit darauf zurück, dass die durch sie dem Körper einverleibten grossen Arsenmengen überhaupt nicht zur Wirkung kommen, weil, wie aus der Harnuntersuchung hervorgeht, das Arsen in fester Verbindung mit den anderen Componenten der Kakodylpräparate bleibt und nicht abgespalten wird. Trotzdem aber wird nach seiner Angabe das Mittel oft schlecht vertragen und es treten schon lange vor Erreichung der Maximaldosen üble Nebenwirkungen auf, wie Uebelkeiten, Erbrechen, Diarrhoen etc. Er spricht den Kakodylpräparaten jede Arsenwirkung ab.

Schon bei Besprechung der anorganischen Arsenpräparate wurde der von Robin und Binet geäusserten Ansicht Erwähnung gethan, dass diese Stoffe durch Verminderung der Kohlensäureproduction und der Sauerstoffconsumption dem Gewebszerfall entgegenarbeiten, dadurch den Organismus gegen die Einwirkung der Tuberkelbacillen schützen. Die mit der Kakodylsäure (Natriumkakodylat in täglichen Dosen von 0.05, subcutan injicirt) erzielten Resultate ergaben, dass die betreffenden Zahlen

1) Monnamy, Contribution clinique au traitement de la tuberculose pulmonaire par le cacodylate de soude. Thèse Paris. 1901.

2) de Langenhagen, Anvendelse af Kakodylsurt Natron ved Tuberkulose og Anaemi. Hospitalstidende. 1900. Ref. Ztschr. f. Tuberculose etc. II. pag. 551.

3) Fraser, Ueber die relative Unwirksamkeit der Cacodylpräparate in der Therapie. Scot. med. and surg. journ. 1902. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 20.

nach 30 tägiger Behandlung sich nach folgenden Percentverhältnissen verminderten:

| | | |
|---------------------------------|-----------|---------|
| producirte Kohlensäure wurde um | 17,1 pCt. | weniger |
| verbraucher Sauerstoff | 26.6 | " |
| von den Geweben ab- | | |
| sorbirter Sauerstoff | 46.2 | " |

Im Gegensatz zu den anorganischen Arsenverbindungen ist die Menge des von den Geweben absorbirten Sauerstoffs um ein bedeutendes geringer (Verminderung um 46,2 pCt. gegen 34.2 pCt. bei Natr. arsenicos. und Solut. Fowleri). Allerdings bedürfen die von den beiden Autoren publicirten Ergebnisse erst weiterer Nachprüfungen.

An Stelle des Natriumkakodylats empfehlen Hilbert und Lereboullet¹⁾ das **Ferrikakodylat**, kakodylsaures Eisenoxyd, das sich in Lösung von 0.03 auf 1 cem subcutan injiciren lässt, ohne, wie es stärkere Lösungen thun, locale Indurationen zu erzeugen. Auch intern kann es gegeben werden, u. zw. in Tagesdosen von 0.15—0.25, am besten irgend welchen Getränken zugesetzt. Erythrocyten und Häoglobingehalt des Blutes nehmen zu, der nach innerem Gebrauch von Natrium kakodylicum beobachtete Knoblauchgeruch des Athems tritt nach dem Ferrikakodylat nicht auf. Auch Pégurier empfiehlt es bei tuberculöser Anaemie.

Nach Burlureaux²⁾ soll auch das **Magnesiumkakodylat** für subcutane Injectionen recht gut geeignet sein, da es leicht löslich ist und viel Arsen (48 pCt.) enthält. Man verwendet 10 und 25 proc. Lösungen und zwar beginnt man die Behandlung, indem man erst $\frac{1}{2}$ cem. der 10 proc. Lösung injicirt und wenn diese Dosis gut vertragen wird, auf 1 cem. steigt, wonach man die Behandlung mit der 25 proc. Lösung zu Ende führt. Das Magnesiumsalz scheint ganz auf dieselbe Weise zu wirken wie das kakodylsaure Natron und verursacht, selbst in hohen Dosen verabreicht, niemals unangenehme Nebenerscheinungen.

Das **Guajacolkakodylat** hat den Nachtheil einer sehr wenig stabilen Verbindung, die leicht in Kakodylsäure und Guajacol zerfällt, daher nichts vor der Combinirung der subcutanen Kakodylsäurebehandlung mit der internen Verabfolgung des Guajacols voraus hat. Trotzdem wird es von Barbary³⁾ empfohlen. Er injicirt von dem Präparat, das in 10 cem sterilisirtem Oel 0.0354 Kakodylsäure und 0.05 Guajacol enthält jeden zweiten Tag diese Menge, setzt die Behandlung immer 8 Tage fort, um dann wieder eine achttägige Pause zu machen.

Als Ersatz für Arsenpräparate ist von Garel⁴⁾ das **Natriumper-**

1) Hilbert et Lereboullet, Le cacodylate de fer. Gaz. hebdom. 1900.

2) Burlureaux, Presse médic. 1901. No. 29. Cit. aus Merck's Berichten.

3) Barbary, Bullet. médical. 1901. No. 66.

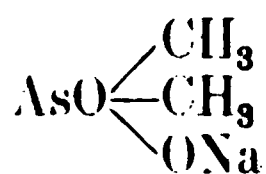
4) Garel, De l'emploi des persulfats de soude dans le traitement de la tuberculose. Bullet. méd. 1900.

sulfat angegeben worden, das als 1,3 proc. Lösung unter dem Namen Persodine in den Handel kommt. Es soll in Dosen von 0,2 : 150,0 Wasser vor der Hauptmahlzeit genommen werden, wodurch eine andauernd günstige Wirkung zu erzielen sein soll.

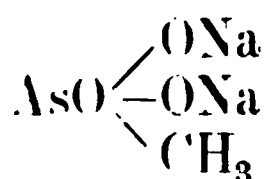
Das Natrium persulfuricum, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ein weisses, krystallinisches Pulver, wurde, wie die anderen Alkalipersulfate (Ammonium- und Kaliumpersulfat) bezüglich der antiseptischen Wirkungen einer Prüfung unterzogen und dabei gefunden, dass eine $\frac{1}{2}$ proc. wässrige Lösung des Natriumpersulfats keinen der gewöhnlichen Microorganismen wachsen lässt, dass eine 5proc. Lösung die Reinculturen tödtet. Die Untersuchungen von Nicolas¹⁾ haben ergeben, dass es bedeutend weniger toxisch wirkt als Arsenverbindungen, dass es diese aber bezüglich der Oxydationsfähigkeit wesentlich überragt. Es ist daher als Hilfsmittel gegen den Kräfteverfall zur Besserung des Appetits und der Verdauung bei beginnender Tuberculose versucht worden.

In jüngster Zeit hat Ferrán²⁾ den Versuch gemacht, das **arsensaure Strychnin** gegen Tuberculose zu verwenden. Er giebt es in Form von Pillen in Dosen von 0,002 dreimal täglich. Die Resorption erfolgt so rasch, dass die subcutane Application unnöthig ist. Selbst nach sehr langem Gebrauch des Mittels sollen keine Störungen der Verdauung auftreten, ebenso bleiben andere Nebenwirkungen, wie sie nach Arsenpräparaten gelegentlich beobachtet werden, aus. Die Erfolge sollen durchwegs sehr günstige gewesen sein. Er constatirte immer eine Zunahme der Resistenz des Organismus; die Behandlung vermag die Ausbreitung der Tuberculose zu verhüten und die Vernarbung der erkrankten Partien herbeizuführen. Immer fand er die behandelten Individuen in einem besseren Kräftezustand als die nicht behandelten. Der Verlauf der Krankheit wird langsamer, die erkrankten Stellen schwinden oder zeigen doch Neigung zurückzugehen.

Auch eine andere der Kakodylsäure ähnliche Verbindung ist in neuerer Zeit von Frankreich aus empfohlen worden, das **Monomethylarsenat**, auch **Arrhenal** genannt, respective dessen Natronsalz. Während die Formel für das Natrium kakodylicum:



lautet, ist die für das Arrhenal:



1) Nicolas, Semaine médic. 1900. p. 154.

2) Ferrán, De l'action de la strychnine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. La médic. mod. 1901.

Nach Untersuchungen von Adrian¹⁾ enthält das kakodylsaure Natrium 36,05 pCt. Arsenik, das Arrhenal 33,19 pCt. Sein Lösungsvermögen in Wasser ist sehr bedeutend. Nach Gautier soll es besser wirken als die Kakodylsäure oder deren Natriumsalz. Laffont²⁾, der Versuche über diesen Gegenstand angestellt hat, giebt zu, dass für den inneren Gebrauch das Monomethylarsenat dem Dimethylarsenat (Kakodylsäure) vorzuziehen sei, weil die üblen Nebenwirkungen, z. B. der Knoblauchgeruch der Expirationsluft fehlen, für die subcutane Application soll aber die Kakodylsäure genommen werden. Von Nebenerscheinungen nach innerer Anwendung des Arrhenals, die allerdings auf Verunreinigungen bezogen werden könnten, nennt ein anonymes Autor (C. T.)³⁾ in der Médecine moderne die Eruption eines Herpes Zoster am Halse. Von der Combination des Monomethylarsenats mit Phosphor wird später die Rede sein.

Ein hinsichtlich der chemisch-physiologischen Eigenschaften und Wirkungen den Arsenverbindungen ähnlicher Stoff, das **Vanadium**, soll in Kürze besprochen werden: Es ist ein ziemlich weit verbreitetes Metall, ein häufiger Begleiter von Blei und Eisen. Mit Sauerstoff bildet es saure Oxyde, Vanadiumtetroxyd, V_2O_4 , das mit Wasser Hypovanadinsäure giebt, und Vanadiumpentoxyd, V_2O_5 , das Anhydrid der Vanadinsäure. Die Salze der Hypovanadinsäure oxydiren sich in der Luft sehr leicht zu vanadinsauren Salzen, die ihren Sauerstoff wieder an oxydable Körper abgeben und in Hypovanadinate zurückverwandelt werden. Daher resultirt die Möglichkeit, durch winzige Mengen Vanadinsäure grosse Quantitäten organischer Substanzen zu oxydiren (Huseman)⁴⁾.

Die Versuche, die man — besonders in Frankreich — mit der Vanadinsäure bei tuberculösen Menschen und Thieren angestellt hat, haben angeblich befriedigende Resultate ergeben. Nach Dosen von 0,003—0,005 pro die, dreimal wöchentlich gegeben, nimmt der Appetit zu, Magenstörungen und Nachtschweisse schwinden. Allerdings gilt dies nur von heilbaren Tuberculösen. Bei Schwerkranken ist die Cachexie nicht aufzuhalten. Ausser der Vanadinsäure selbst wird auch das vanadinsaure Natrium gegeben.

V. Campher, Terpene und ätherische Oele.

Von den drei Campherarten, dem Laureolcampher, aus der Stammpflanze *Cinamomum camphora*, einer chinesischen Lauracee, dem Borneol, von *Dryobalanops aromatica*, einer Dipterocarpee von Sumatra

1) Adrian, Sur les principaux caractères de pureté de l'arrhéнал. La méd. mod. 1902.

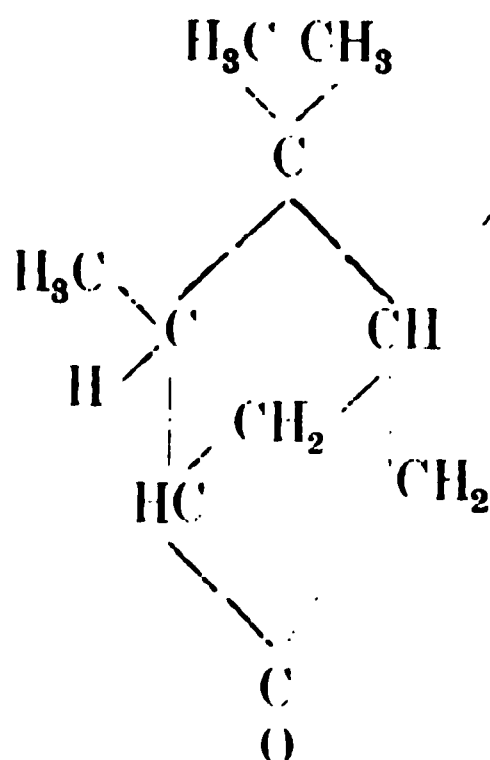
2) Laffont, Recherches sur la variations provoquées dans la toxicité de certains composés minéraux etc. Progrès médic. 1902.

3) C. T., Eruption zostériforme due au methylarsénate disodique. La méd. mod. 1902.

4) Huseman, Vanadium. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XXV.

und dem Ngaicampher, von *Blumea balsamifera*, kommt für uns nur der erste in Betracht.

Der **Laureolcampher**, $C_{10}H_{16}O$:



wird aus der angegebenen Stammpflanze gewonnen, indem klein zerhackte Aeste und Stammtheile dem Dampf von kochendem Wasser ausgesetzt werden, wodurch sich der Campher mit dem Dampf verflüchtigt und in irdenen Töpfen wieder verdichtet wird. Der so erzeugte Rohcampher wird durch Sublimation gereinigt und stellt dann die bekannte körnig-crystallinische, durchsichtige, fettglänzende Masse dar. Er ist löslich in Aether, Chloroform, Alcohol, Schwefelkohlenstoff, fetten und ätherischen Oelen, verdampft bei gewöhnlicher Temperatur, schmilzt bei $175^\circ \text{C}.$, entzündet sich leicht und brennt mit stark russender Flamme.

Die örtliche Wirkung des Camphers ist reizend, ja entzündungserregend auf Haut und Schleimhäuten. Beim Kauen erzeugt er einen brennenden, gewürzhaften Geschmack, später das Gefühl von Kühle und bewirkt reflectorisch eine Erhöhung der Speichel- und Schleimsecretion.

Er wird von der Haut, den Schleimhäuten und dem subcutanen Zellgewebe resorbirt und zum Theil unverändert, besonders durch die Lungen, eliminirt, zum Theil wird er im Organismus umgewandelt und so durch den Harn ausgeschieden. Als Umwandlungsproducte wurden im Harn des Hundes 3 Säuren gefunden: zwei stickstofffreie, α - und β -Camphoglykuronsäure und eine stickstoffhaltige, wahrscheinlich Uramidocamphoglykuronsäure.

Die entfernte Campherwirkung ist hauptsächlich auf das Centralnervensystem gerichtet, und zwar wirkt er beim Menschen in kleinen und mässigen Dosen excitirend, in grossen depressirend, resp. lähmend auf Hirn und Oblongata. Selbst in starker Verdünnung ist er für das Protoplasma giftig, lähmt z. B. die amöboiden Bewegungen der Leucocyten und verhindert die Umsetzung organischer Substanzen, welche auf der Thätigkeit protoplasmatischer Fermente beruht. Hinsichtlich der Circulation bewirken kleine Gaben eine Zunahme der Frequenz und Völle des Pulses, grosse dagegen haben oft die entgegenge-

setzte Wirkung; durch diese sinkt auch die Körpertemperatur. Die Respiration bleibt unbeeinflusst. (Vogl¹⁾).

Die therapeutische Verwendung des Camphers ist uralt, ja früher galt er geradezu als Allheilmittel. Unter den pharmaceutischen Präparaten, die für die Phthiseotherapie heute noch Bedeutung haben, wäre das *Oleum camphoratum* (1,0 Campher : 9,0 Ol. olivarum), die Camphersäure, *acidum camphoricum*, gewonnen durch Kochen von Campher mit Salpetersäure, der Oxycampher oder Oxaphor, ferner das Guacamphol, der Camphersäureguajacolester vor allen zu nennen.

Die Camphertherapie als solche, auch unter dem Namen der Alexander'schen Methode²⁾ bekannt, ist, wie dieser Autor erzählt, von ihm auf rein empirischem Wege gefunden worden: Gezwungen, bei einem armen Arbeiter im Endstadium der Tuberculose wegen bedrohlicher Herzschwäche Campher zu injiciren, fand er zuerst dessen Wirkung gegen den Nachtschweiss. Durch systematische Prüfung des Medicaments überzeugete er sich bald von seiner mächtigen Einwirkung auf die Krankheit selbst und hat seither an einer grossen Zahl von Lungen- und Kehlkopftuberculösen diese Methode geübt. Bezüglich der Dosirung unterscheidet er zwischen Fiebernden und Fieberlosen: diese letzten bekommen 1,0 Ol. camphorat. i. e. 0,1 Campher pro die subcutan durch 4 Tage, worauf eine Pause von 10 Tagen folgt; in diesem Turnus wird die Cur fortgesetzt. Fiebernden giebt er nur tägliche Dosen von 0,1 bis 0,3 Ol. camphorat., entsprechend 0,01—0,03 Campher. Alexander äussert sich darüber mit folgenden Worten:

„Durch die Campherinjectionen werden das Herz und die Athem-muskeln gestärkt, der Appetit gesteigert, die nächtlichen Schweisse, das Fieber beseitigt, den Kranken erquickender Schlaf verschafft, eine ausser-ordentlich belebende Wirkung auf den Kranken hervorgebracht. Wenn der Phthisiker geheilt werden und sich dauernd gesund erhalten will, so muss er nach Paul Niemeyer's Lehren leben. Dazu gehört eine Energie, die nur wenige Menschen besitzen; der Campher verleiht dem Kranken den Impuls, welcher sonst nur nach Wiederkehr der geschwundenen Muskelkraft durch einen starken Willen gegeben wird. Beim Reichen unterstützt meine Methode die Wirkung, sichert den Erfolg; beim Armen ist sie der Ersatz der causalen Therapie — der hygienisch-diätetischen Behandlung.“

v. Criegern³⁾ hat die Methode in einer Reihe von Fällen geprüft, genau nach Alexander's Angabe: Die Injectionen waren schmerzhaft, doch konnte er sonst keine üblen Nebenwirkungen constatiren. Aber das Resultat seiner Versuche bezeichnet er als negativ: der Verlauf

1) Vogl, Campher. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XII.

2) Alexander, Deutsche med. Wochenschr. 1889. — Berl. med. Gesellsch. November 1892. — Berl. klin. Wochenschr. 1898. — Berl. Congressbericht. 1898.

3) v. Criegern, Zur Kenntniss der Alexander'schen Behandlungsmethode. Therapie d. Gegenwart. 1900.

der Erkrankung wurde durch die Therapie in keiner Weise modificirt. Sehr wichtig ist v. Criegern's Bemerkung, dass bei jenen Kranken, die zu Blutungen disponirt sind, resp. deren Sputum öfter Blutbeimengungen zeigt, der Campher insofern schädigend wirkt, als er leicht Blutungen hervorruft. Athemnoth, Hustenreiz, Schmerzen bleiben unbeeinflusst. Ein gewisses Gefühl von Euphorie, vermehrte Leistungsfähigkeit ist der Ausdruck der excitirenden Wirkung des Camphers. Er hält das Präparat für kein Specificum gegen Tuberculose und findet es bei Hämoptoe absolut contraindicirt.

Kobert¹⁾, der sich viel günstiger über den Campher ausspricht, erwähnt, dass schon Smith, Huchard, Faure und Miller Campher-injectionen gemacht und darnach Rückkehr des Schlafes und Appetits, Aufhören der Schweisse und allgemeine Besserung beobachtet haben. Er selbst hat die Alexander'sche Methode einer eingehenden Prüfung unterzogen und lobt ihren Einfluss auf den Verlauf der Tuberculose. Er erblickt die Hauptwirkung des Camphers in zwei Momenten:

1. Steigerung der Leistungsfähigkeit des Herzens und des Blutdruckes in nachhaltiger Weise, weshalb er besonders in Fällen mit anämischem Schwindel, kleinem Puls und gesunkenem Blutdruck zu geben sei.

2. Erregung einer heilsamen Leucocytose und einer aseptischen Entzündung um den kranken Lungentheil herum, dadurch Begünstigung der Ausheilung der in Zerstörung begriffenen Lungenparthien.

Im Anschlusse daran wäre die von Halpern²⁾ angegebene Therapie zu nennen: Er behandelte 15 Tuberculöse mit subcutanen Injectionen von Creosot und Campher. Dazu wurden 10 Theile Creosot, 5 Theile Campher und 5 Theile Aether in hermetisch verschlossenem Gefässe sterilisirt und 2 Theile davon mit 10 Theilen sterilem Olivenöl versetzt. Von dieser Lösung wurden täglich oder jeden zweiten Tag erst 1,0 g injicirt; vertrug der Kranke die Einspritzungen gut, so wurde allmählich auf 6,0–8,0 g gestiegen. Besonders günstige Ergebnisse schon in den ersten Wochen erzielte Halpern im Anfangsstadium der Tuberculose: das Fieber schwand, das Allgemeinbefinden besserte sich, Appetit und Gewicht nahmen zu, die Infiltrate in den Lungen gingen zurück, die Tuberkelbacillen schwanden aus dem Sputum. Auch in den späteren Stadien konnten Besserungen erzielt werden, doch dauerte hier die Behandlung natürlich länger. Obgleich die Kranken theilweise der armen Bevölkerungsklasse angehörten, so war doch unter 90 Patienten bloss in 2 Fällen kein Erfolg nachzuweisen.

Es kann ja gar keinem Zweifel unterliegen, dass die Combination zweier Behandlungsmethoden, wie der Creosot- und Camphertherapie

1) Kobert, Referat über die medicamentöse Behandlung der Lungentuberculose. Berl. Congressbericht. 1898.

2) Halpern, Ref. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. I. S. 78.

durch Summierung ihrer Wirkungen unter Umständen gute Erfolge erzielen kann. Aber unter 90 Kranken 88 Erfolge und nur 2 Misserfolge ist ein so merkwürdig gutes Procentverhältniss, dass man sich kaum zur Ansicht entschliessen kann, dass nur diese Medication einen solch glänzenden Effect gehabt haben soll.

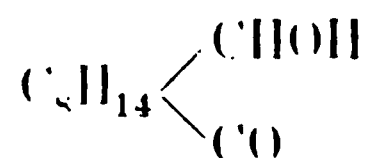
Ganz analog ist die Anwendung des Creosotcamphorates, das durch Behandlung des Creosots mit Acidum camphor. entsteht und eine ölige, farblose, leicht ätzende, in Wasser unlösliche Flüssigkeit darstellt. Es übt eine beruhigende Wirkung auf das Nervensystem aus, erzeugt ein Gefühl von Euphorie, setzt das Fieber herab und vermindert den Husten und Auswurf; auf das Herz wirkt es ähnlich der Digitalis. Die Inspirationen werden tiefer und energischer, eine eventuelle Dyspnoe verschwindet. Besonders intensiv ist sein Einfluss auf die Ernährung. Man giebt es in Dosen von 0,2 in Capseln, sowie in ölicher Lösung innerlich oder subcutan.

Die **Camphersäure**¹⁾, aus dem Campher durch Oxydation mittelst Salpetersäure gewonnen, $C_{10}H_{16}O_4$, nach ihrer chemischen Constitution Tetrahydroäthylbenzoldicarbonsäure, bildet weisse, krystallinische Nadeln, von säuerlichem Geschmack, schwer löslich in Wasser, leicht in Alcohol, Aether und fetten Oelen. Die antiseptische Kraft der Camphersäure ist jener des Camphers gleich, dagegen fehlt die excitirende Wirkung fast ganz, und zwar deshalb, weil diese Campherwirkung auf die Methylketongruppe dieser Substanz zurückzuführen ist, die hier durch Oxydation verändert ist (Fränkel).

Man hat die Camphersäure in verschiedenster Weise therapeutisch in Verwendung gezogen, so auch als Mittel gegen die Nachtschweisse der Tuberculösen. Zu diesem Zweck wird sie in Dosen von 1,0 g mehrmals täglich, besonders vor dem Schlafengehen, in Oblaten gegeben. Man kann bis auf 5,0—6,0 pro die steigen.

Nach Stockman ist die schweisstillende Wirkung der Camphersäure gleich der des Atropin, nicht nur bei Phthisikern, sondern bei allen Arten vermehrter Schweissabsonderung. Er lässt 2—3 Stunden vor dem Schlafengehen 2,0 g nehmen; es wird nur langsam resorbirt, soll darum so früh gegeben werden. Nach seiner Ansicht tritt die Wirkung nicht durch Beeinflussung des Schweisscentrums, sondern der peripheren Nerven ein.

Der **Oxycampher** wird durch Reduction von Campherorthochinon gewonnen und hat die Formel:



Er ist zu 2 pCt. in Wasser löslich und in seiner Wirkung dem Campher in gewissem Sinne entgegengesetzt. Es fehlt ihm

1) Löbisch, Camphersäure. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. IV.

vollständig jede erregende Eigenschaft, er setzt vielmehr die Erregbarkeit speciell die des Athemcentrums herab und vernichtet dessen Functionen in grossen Dosen ganz.

In Folge dieser Eigenthümlichkeit wurde der Oxycampher als Mittel gegen Dyspnoe versucht. Heinz und Manasse¹⁾ fanden, dass bei Vitien eine abendliche Dosis von 0.10 genüge, um die Dyspnoe aufzuheben. Daneben macht sich allerdings eine an die Wirkung des Camphers erinnernde psychische Erregung bemerkbar, ein Gefühl von Euphorie, gesteigerter Bewegungstrieb. Man giebt das Präparat in Pulverform oder in 2procentiger Lösung. Nach Untersuchungen von Jacobson²⁾ wirkt der Oxycampher günstig bei Lungenleiden, aber auch bei Nieren- und Herzkrankheiten, auf die bestehende Dyspnoe ein; manchmal nimmt nach längerem Gebrauch seine Wirkung ab. In zwei Fällen sah der Autor als Nebenwirkungen Uebelkeit und Erbrechen eintreten. Er giebt den Oxycampher in Pulvern zu 0.5 g, zwei- bis dreimal täglich oder als 50procentige alkoholische Lösung, die unter dem Namen **Oxaphor** in den Handel kommt. Davon verschreibt man zweckmässiger Weise:

| | | |
|-----|---------------|-------|
| Rp. | Oxaphor. | 10,0 |
| | Spirit. | 20,0 |
| | Succ. liquir. | 10,0 |
| | Aq. dest. | 150,0 |

S. Dreimal tägl. 1 Esslöffel zu nehmen.

Neumayer³⁾ bestätigt die Angaben: Auf 40 Tropfen Oxaphor = 1,0 g Oxycampher — beobachtete er Verlangsamung und Vertiefung der Athmung, ohne constante Beeinflussung der Herzaction. Beim Gesunden bringen auch 10—20fach grössere Dosen keine Verlangsamung der Respiration hervor. Doch wird die Erregbarkeit des Athemcentrums herabgesetzt, so dass die Versuchspersonen den Athem länger anhalten können. v. Kéthly⁴⁾ hat dasselbe Präparat bei Nieren- und Herzleiden versucht, konnte aber nicht beobachten, dass die Dyspnoe schon einige Minuten nach Aufnahme des Mittels in den Magen aufhöre, wie Neumayer angiebt. Auch dass Gesunde den Athem länger anhalten können, fand er nicht bestätigt.

Das **Guacamphol**, der Camphersäureester des Guajacols, ist ein geschmack- und geruchloses, weisses Pulver, das in Wasser und den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich ist. Auch vom Magensaft wird es nicht angegriffen und zerfällt erst durch Einwirkung des alkalischen Darmsecretes in seine Componenten Camphersäure und Guajacol.

Die Camphersäure besitzt bekanntlich eine stark schweisstillende Wir-

1) Heinz und Manasse, Oxycampher, ein Antidyspnoicum. Deutsche med. Wochenschr. 1897.

2) Jacobson, Klinische Beobachtungen über die antidyspnoische Wirkung des Oxycamphers. Berl. klin. Wochenschr. 1899.

3) Neumayer, Ueber Oxycampher. Münch. med. Wochenschr. 1900.

4) v. Kéthly, Therapie der Gegenwart. 1900. S. 343.

kung, welche im Guacamphol deutlich zum Ausdruck gelangt. Bisher wurde das Guacamphol von Lasker¹⁾ bei den Nachtschweissen der Phthisiker mit Erfolg gegeben, und es bedurfte in der Mehrzahl der Fälle nur Dosen von 0,2 g, um die Schweisssecretion entweder völlig zum Schwinden zu bringen oder doch wesentlich zu vermindern. Genügte die Dosis von 0,2 g noch nicht, um den gewünschten Erfolg zu erzielen, so wurde zu höheren Dosen von 0,4—0,6—1,0 übergegangen, welche keinerlei Beschwerden verursachten. Das Mittel wurde in der Regel 8—10 Abende hintereinander verabreicht, auch wenn die Schweisssecretion schon früher beseitigt worden war. (Merck's Berichte.)

Auch die in neuerer Zeit besonders von Stadelmann²⁾ und Kaminer³⁾ durchgeführten Prüfungen haben das gleiche günstige Resultat ergeben; sogar die besten schweissbeschränkenden Mittel, wie Formaldehyd, Atropin, Agaricin sollen durch das Guacamphol noch übertroffen werden.

Die schweisswidrige Wirkung des Camphers wird auch insofern ausgenützt, als man, wenn bei Behandlung des Fiebers durch Pyramidon — das heute wohl unser bestes medicamentöses Antipyreticum ist — starke Schweisse auftreten, statt des gewöhnlichen das camphersaure Pyramidon in Dosen von 0,5 mehrmals täglich giebt. Dieses von Bertherand⁴⁾ angegebene Präparat thut in der That sehr gute Dienste; selbst in Fällen, in denen nach Pyramidon profuse Schweisse aufgetreten sind, können diese nach Verwendung des camphersauren Pyramidons verschwinden.

Das **Terpentin**, eine aus mehreren Pinusarten gewonnene Masse, ist eine Lösung von 70—85 pCt. Harz in 15—30 pCt. ätherischem Oel, dem Terpentinöl. Dieses letzte wird durch Destillation aus dem Harzsaft und aus Nadeln, Zapfen und anderen Theilen der Pinusarten gewonnen. Es ist ein Gemenge von Kohlenwasserstoffen der Formel $C_{10}H_{16}$, farblos, dünnflüssig, unlöslich in Wasser, wenig löslich in verdünntem Alcohol, dagegen in jedem Verhältniss mischbar mit absolutem Alcohol, Aether, Chloroform, Benzol und fetten Oelen. [Vogl⁵⁾.]

Die Wirkungen des Terpentinöls sind sehr verschiedene: hervorragend ist seine antiseptische Kraft, die darauf zurückzuführen ist, dass das Terpentinöl im Lichte begierig Sauerstoff anzieht und ihn in Ozon umwandelt. Seine örtliche Einwirkung ist reizend, selbst entzündungserregend und blasenbildend: subcutan injicirt kann es (aseptische) Eiterung erzeugen. Innerlich genommen ruft es einen brennend-gewürzhaften Geschmack hervor, steigert reflectorisch die Schleim- und Speichelsecretion. Nach grösseren Dosen treten Erscheinungen einer Gastroenteritis

1) Lasker, Deutsche Aerzte-Zeitung. 1900. No. 17.

2) Stadelmann, Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 23.

3) Kaminer, Therapie der Gegenwart. 1901. IV.

4) Bertherand, Lyon médicale. 1901. No. 17.

5) Vogl, Terpentin. Eulenburg's Realencyklopädie, Bd. XXIV.

auf. Es wird von der Haut und den Schleimhäuten resorbirt und durch die Lungenschleimhaut und die Nieren eliminirt. Bekannt ist der nach Terpentinölgebrauch auftretende Veilchengeruch des Harns; bei Einnahme grösserer Mengen bekommt der Urin reducirende Eigenschaften in Folge des Gehaltes an Terpentinglyceuronsäure [Kobert¹⁾].

Die Fernwirkungen des Terpentinöls bestehen nach kleinen Dosen in Reizung des Gefässnervencentrums, Blutdrucksteigerung, Hirncongestion, Sinken der Temperatur, Hypersecretion aller Drüsen, Reizung des expiratorischen Centrums, dadurch Verlangsamung der Athmung und Reizung der Reflexhemmungscentren. Grosse Dosen bewirken Lähmung des Gefässnervencentrums und des Athmencentrums mit Tod durch Stillstand der Respiration.

Hinsichtlich der therapeutischen Verwendung ist von Wichtigkeit die nierenreizende Wirkung, die auch nach externer Anwendung des Terpentinöls auftreten kann und sich durch Schmerzen in der Nierengegend, Hämaturie u. dgl. äussert.

Therapeutisch ist das Terpentinöl in verschiedener Weise angewendet worden: Héricourt und Richet²⁾ haben durch eingehende Experimente an Hunden den Nachweis zu erbringen versucht, dass jene Thiere, die durch längere Zeit Terpentinölinhalationen gemacht hatten, langsamer an der experimentell erzeugten Tuberculose zu Grunde gingen, als unbehandelte. Bekannt ist ferner die innerliche Darreichung des Ol. terebinth. in Tropfenform bei Hämoptoe. Durch wiederholte Versuche konnte ich mich selbst von der Wirksamkeit dieser Medication, auf die später noch eingegangen werden soll, überzeugen. Erni³⁾ hat vorgeschlagen, das Terpentinöl äusserlich zu appliciren, weil der internen Anwendung durch die Nierenreizung zu früh Schranken gesetzt sind. (Diese kann aber — wie erwähnt — auch nach äusserer Anwendung folgen.) Er hat eine Salbe angegeben, die ausser Acidum salicylicum noch 15 pCt. Ol. terebinthinae enthält. Diese wird mit der Hand an der Brusthaut eingerieben in der Dosis von 10 g pro die. Das Reiben muss bis zum Verschwinden der Salbe fortgesetzt werden. Nach seiner Angabe tritt darauf an jener Stelle der Haut, die der kranken Lungenparthie entspricht, eine Röthung auf, die so deutlich ist, dass jede Wärterin die kranke Seite angeben kann. Er rühmt den Erfolg dieser Terpentinsalicylsalbenbehandlung und bemerkt, dass sie die Tuberculose der Lungen, wenn auch nicht zu heilen, so doch aufzuhalten vermag. „Es sind nur wenige Kranke, bei denen neue Stellen erkranken“.

Die Wirkung der als Symptomaticum beliebten Terpentinölinhalationen braucht wohl nicht auseinandergesetzt zu werden: es wird die

1) Kobert, Compendium der practischen Toxicologie. Stuttgart 1887. — Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.

2) Héricourt et Richet, Action de la térébinthine sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. Soc. de biol. de Paris. 1898.

3) Erni, Die Behandlung der Lungenschwindsucht. Gersau 1898.

Expectoration dadurch erleichtert, die Secretion der Bronchialschleimhaut herabgesetzt, eventuell insofern eine antiseptische Wirkung ausgeübt, als die fötide oder gangränöse Beschaffenheit des Sputums verschwindet.

Wie aber soll die interne Wirkung des Terpentins, insbesondere die hämostatischen Eigenschaften erklärt werden? Ohne Zweifel ist der Causalnexus in der chemotaktischen Wirkung des Terpentins zu suchen. In dieser Hinsicht ist eine von Mayer¹⁾ publicirte Arbeit von Wichtigkeit: Veranlasst durch die Behauptung, dass Hyperleucocytose die Widerstandskraft gegen Infektionskrankheiten steigere, hat er Versuche gemacht, bei acuten entzündlichen Krankheiten tuberculöser Individuen den Einfluss des Terpentins zu prüfen. Seine Versuche hatten in der That gute Erfolge und blieben Jahre hindurch ohne üble Nebenwirkung. Da kam es in einem Falle von acuter Pneumonie unter dem Bilde einer fulminanten Purpura, im Gefolge der Terpentinbehandlung aufgetreten, zum tödtlichen Ausgang. Er erklärt den Fall so, dass „die anlockende Wirkung auf die Leucocyten als Primäraffect zu erachten sei und dass secundär unter Einwirkung dieser Mittel eine Absonderung von Fermenten erfolgt, die die Gerinnung hemmend oder fördernd beeinflusst.“ Aus der Analogie mit Campher, Zimmtsäure etc. schliesst er, dass die Bildung eines gerinnungshemmenden Fermentes durch chemotaktische Mittel überhaupt häufiger vorzukommen scheine. Andererseits aber sind die meisten innerlich hämostatisch wirkenden Medicamente solche, die gleichzeitig eine „pyogene“ Wirkung entfalten, in bestimmten Dosen auf das Unterhautzellgewebe applicirt, Eiterung erregen. Mayer selbst nennt das Terpentinöl unter diesen Mitteln, die als Fernwirkung eine blutstillende Wirkung ausüben. „Wie allgemein Hyperleucocytose und Erhöhung der „fibrinösen Krase“ Hand in Hand geht“, fährt Mayer fort, „so schliessen wir, dass auch bei der localisirten Fernwirkung in Folge Zunahme des Leucocytengehaltes der Fibringehalt steigt und die Blutung steht.“

Wir müssen daher mit Mayer zu dem Schlusse kommen, dass die Fernwirkung des Terpentins, die sich unter Umständen als prompt hämostatisch documentirt, auf seine leucotaktischen Eigenschaften zurückzuführen ist, andererseits aber kann umgekehrt durch Auftreten eines gerinnungshemmenden Fermentes sogar eine Neigung zu Blutungen provocirt werden, wie denn auch die verschiedenen leucotaktischen Mittel unter Umständen abortiv wirken.

Wenn also auch eine gewisse Vorsicht bei Anwendung des Terpentins obwalten muss, so habe ich doch andererseits, speciell bei Hämoptoe, stets eine prompte Wirkung gesehen.

Mehr noch lobt Janowsky²⁾ die Wirkung des Terpinols bei Lungen-

1) Mayer. Tod an Purpura fulminans nach einer Terpentinsdarreichung. Zeitschr. f. Medicinalbeamte. 1900. — Ueber Giftwirkung leucotactischer Mittel. Versammlung der Naturforscher und Aerzte. Aachen 1900.

2) Janowsky, Terpentinöl bei Lungenblutungen. Ref. von Dworetzky. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. I. S. 352.

blutungen, das dem Terpentinöl weit überlegen sein soll. Er giebt zweistündlich 3 Tropfen in einem grossen Weinglas Milch. Er resumirt seine Erfahrungen mit folgenden Worten: „In Fällen von Hämoptoe, die auf Stauungserscheinungen in der Lunge beruht, bringt das Terpinol keinen Nutzen. Was dagegen die Lungenblutungen phthisischer Herkunft betrifft, so war die günstige Wirkung des Terpinols freilich in nicht sämtlichen Fällen zu constatiren, aber doch in einer überaus bedeutenden Anzahl von ihnen. In passenden Fällen wurde das Abnehmen der Hämoptyse gewöhnlich bereits nach 5—7 Dosen zu 3 Tropfen zweistündlich bemerkt; nach 8—15 Dosen pflegt sie zu verschwinden; bei Lungenblutungen von geringerer Intensität erwies sich auch eine kleinere Dosis, etwa 2 Tropfen pro Mal, als genügend. War nach Verlauf von 36 Stunden keine Besserung durch den Terpinolgebrauch zu constatiren, so war kein weiterer Erfolg von dem Mittel zu erwarten, und der Verfasser setzte dann den Gebrauch desselben aus.“

Auch hinsichtlich der hämostatischen Wirkung des Terpinols ist der Causalnexus, wie beim Terpentinöl, in dessen chemotaktischer Wirkung zu suchen.

Ein anderes hierher gehörendes Präparat, das **Gomenol**, ist ein ätherisches Oel, das aus den Blättern einer Myrtacee Neucaledoniens, *Melaleuca viridiflora*, durch Destillation gewonnen wird. Es ist der chemischen Zusammensetzung nach ein natürliches Terpinol, dessen Geruch und Geschmack zwischen dem des Camphers und der Pfefferminze steht. Seine Wirkung auf die Bronchialschleimhaut ist secretionsbeschränkend; desgleichen wirkt es günstig auf das Allgemeinbefinden, den Appetit und das Körpergewicht ein. Man giebt es in öligter Lösung, am besten per clyisma, eventuell intramusculär in die Glutaeen. Die Injectionen sind nicht schmerzhaft, die Resorption erfolgt rasch. Innerlich wird es in Capseln zu 0,25 g oder als Gomenolleberthran gegeben. Die Publicationen über dieses Medicament sind so spärlich, dass es kaum eine allgemeine Anwendung in der Phthiseotherapie finden dürfte (Schröder)¹⁾.

Bezüglich der verschiedenen **ätherischen Oele** wäre besonders auf die von Mendel angegebene Behandlungsmethode hinzuweisen, der eine 5 proc. Lösung von Thymian-, Eucalyptus- oder Zimmtöl in Olivenöl unter Leitung des Kehlkopfspiegels in die Trachea einspritzt, unter Umständen auch noch andere Medicamente, wie Jodoform, Guajacol, Menthol etc. zusetzt. Er beobachtete darauf Besserung des Hustens, Verschwinden der Rasselgeräusche, Besserung von Schlaf und Appetit, Zunahme des Gewichtes etc.

Eine ausgedehntere Verwendung fanden die Präparate der *Mentha piperita*, vor allen das **Menthol**. Das ätherische Oel der Pfefferminzblätter, *Oleum menthae piperitae*, ist ein Gemenge des Menthols

1) Schröder, Ueber neuere Medicamente und Nahrungsmittel bei der Behandlung der Tuberculose. Zeitschr. f. Tuberculose etc. Bd. II. S. 167.

($C_{10}H_{20}O$) eines campherartigen Körpers, der der Träger des Geruches, Geschmackes und der Wirkung ist (Vogl)¹⁾. Das Menthol besitzt antiseptische Eigenschaften und zwar sind 1 proc. Lösungen ungefähr 2 proc. Carbollösungen analog. Bei Thieren wurde anfangs Erhöhung, dann Herabsetzung des Blutdruckes, anfängliche Beschleunigung, nachträgliche Verlangsamung der Athmung und Herabsetzung der Reflexerregbarkeit constatirt.

In der Phthiseotherapie wird es besonders zu Inhalationen benützt: Carasso²⁾ empfiehlt es warm zur Behandlung der Tuberculose und sucht an 51 ausführlich erzählten Krankengeschichten den Nachweis seiner Wirksamkeit zu erbringen. Ausser einem anonym gebliebenen Autor, der es aus einer Wulff'schen Flasche inhaliren lässt, äussert sich besonders Aronsohn³⁾ über diese Therapie. Die antiseptischen Eigenschaften des Menthols sind u. A. von Villemin und Koch⁴⁾ geprüft worden, jener fand eine auffallende Abschwächung des Wachstums der Tuberkelbacillen in Culturen, die mit Menthol versetzt sind, dieser constatirte, dass die Entwicklung der Milzbrandbacillen durch Lösungen von 1 : 33,000 aufgehalten, Cholerabacillen durch 1 : 2000 getödtet werden und ebenso Tuberkelbacillen zu Grunde gehen, wenn deren Culturen den Dämpfen des Menthols ausgesetzt werden.

Bezüglich der praktischen Anwendung giebt Aronsohn an, dass das Menthol leichter in das Gewebe eindringe als Sublimat, dass seine antiseptische Wirksamkeit ohne die geringste Gefahr für den Organismus entfaltet werden kann. Ausserdem übt es einen erheblichen Einfluss auf die Secretion der Bronchialschleimhaut aus, die es zu einem vorzüglichen Mittel gegen Catarrhe macht.

Auf Grund seiner Eigenbeobachtungen, die durch zahlreiche Veröffentlichungen anderer Autoren bestätigt werden, erklärt Aronsohn, dass die Inhalationen mit Menthol einen unleugbaren Einfluss auf den Catarrh der Bronchialschleimhaut, das Fieber, das Körpergewicht, den tuberculösen Process in der Lunge selbst, sowie auf das Allgemeinbefinden ausüben.

Er lässt die Inhalationen aus dem von Rosenberg construirten Apparat machen oder er combinirt die Behandlung mit der Einathmung von comprimirter Luft, die verschiedene Vortheile hat:

1. einen gymnastischen Werth, einerseits weil die Luft tiefer eindringt, auch an Theile gelangt, die bei gewöhnlicher Athmung nicht ventilirt werden und durch Kräftigung der Bronchialmuskeln und der elastischen Elemente der Lunge;

1) Vogl, *Mentha*. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XV.

2) Carasso, *Nuovo contributo alla cura della tubercolosi pulmonare con le inalazioni d'olio essenziale di menta*. Genova 1896.

3) Aronsohn, *Sur la curabilité de la tuberculose pulmonaire et sur l'effet favorable des inhalations de Menthol*. Bois-le-Duc. 1896.

4) Cit. nach Aronsohn.

2. einen Heilwerth durch Lösung des Secretes, Steigerung der Expectoratio und Eintritt der Dämpfe in Lungentheile, die früher verstopft waren;

3. gesteigerte Sauerstoffzufuhr, weil ja die comprimirte Luft mehr Sauerstoff enthält.

VI. Zimmtsäure, Cantharidin, Kohlensäure.

Eine Behandlungsmethode, die der Tuberculose durch Erregung einer aseptischen Entzündung beikommen will, ist die von Landerer¹⁾ inaugurierte **Zimmtsäuretherapie**. Von allen in der letzteren Zeit angegebenen Mitteln hat dieses wohl die grösste Aufmerksamkeit erregt, wenn ich vom Koch'schen Tuberculin und vielleicht dem Creosot absehe. Demzufolge mag es gerechtfertigt erscheinen, wenn auch auf die allmähliche Entstehung dieser Behandlungsmethode aus ihren ersten Anfängen etwas genauer eingegangen wird.

Nach Landerer muss es Aufgabe der Phthisiotherapie sein, tuberculöse Processe in solide Narben überzuführen. Zu diesem Zwecke will er eine Entzündung, die aber mit Narbenbildung abschliessen muss, anregen. Unter den verschiedenen Möglichkeiten, dies zu erreichen, entschied er sich dafür, eine aseptische Entzündung auf chemischem Wege hervorzurufen. Er versuchte es, in tuberculösen Herden durch parenchymatöse Injectionen Depots schwer löslicher antiseptisch wirkender Stoffe anzulegen. Nachdem er Jodoform, Bismutum subnitricum, Zinkoxyd und Salicylsäure ohne befriedigenden Erfolg angewendet hatte, verfiel er auf den Perubalsam. Er wählte die Methode der intravenösen Injection, calculirend, dass der Blutstrom, der die Bacillen gebracht, nun auch das Heilmittel zur kranken Stelle führen solle. So begann er also mit den intravenösen Injectionen einer Emulsion von Perubalsam. Dass es in der That denkbar ist, dass die aufgeschwemmten corpusculären Elemente gerade im Erkrankungsherd liegen bleiben, ist nach einer Menge analoger Thatsachen (Liegenbleiben feinsten Fremdkörper an Stellen, an denen Entzündungen oder Verletzungen bestehen) nicht erst besonders zu erklären. Darauf beruht ja auch der Begriff des *locus minoris resistentiae*.

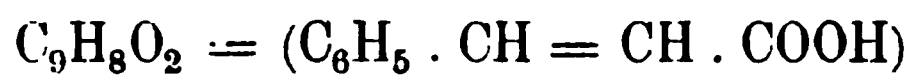
Auch von anderer Seite wurden damals schon diese Versuche angestellt. So liegt z. B. eine Arbeit von Kittel²⁾ vor, der in eingehender Weise die Einwirkung der alkalischen Perubalsamemulsion auf chirurgische Tuberculose prüfte, aber zu wenig günstigen Resultaten kam. Etwas

1) Landerer, Die Behandlung der Tuberculose mit Zimmtsäure. Leipzig 1898. — Der gegenwärtige Stand der Hetol- (Zimmtsäure-) Behandlung der Tuberculose. Berliner Klinik. 1901.

2) Kittel, Die Behandlung tuberculöser Affectionen mit Perubalsam. Inaug.-Diss. Erlangen 1899.

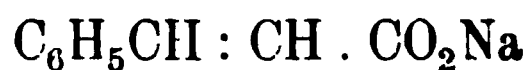
besser waren die Erfolge, die Melzl¹⁾ bei seinen Versuchen mit Perubalsam erzielte. Er sagt darüber: „1. Perubalsam ist kein Specificum gegen tuberculöse Affectionen. 2. Knochenerkrankungen werden nicht günstig beeinflusst. 3. Injectionen in schwammige Granulationen bewirken eine Schrumpfung und Zerstörung derselben. 4. Abscesse, aus denen zuvor der Eiter durch Incision entleert wurde, schliessen sich, die Secernirung aus Fisteln wird geringer. 5. Oberflächliche Geschwüre gelangen nach einiger Zeit zu einer vollständigen Vernarbung. 6. Die Schmerzen in den erkrankten Theilen werden geringer, eventuell verschwinden sie ganz. 7. Ein günstiger Einfluss auf das Allgemeinbefinden ist dem Medicament nicht abzuleugnen. 8. Ueble Nebenwirkungen sind nicht zu verzeichnen.“

Nach verschiedener Anwendung dieser Emulsion ging Landerer daran, den wirksamen Bestandtheil aus dem Perubalsam zu extrahiren. Nach Tappeiner besteht er aus 50—60 pCt. Zimmtsäurebenzylester, 10 pCt. Zimmtsäure und 30 pCt. Harz. Ausserdem findet sich Zimmtsäure, in der Landerer schon seit längerer Zeit den wirksamen Bestandtheil vermuthet hatte, im Styrax, Tolubalsam und einigen Sorten Benzoecharz. Sie ist nach ihrer Constitution Phenylacrylsäure.



und wird synthetisch durch Kochen von Benzaldehyd mit Essigsäureanhydrid und trockenem Natriumacetat erhalten. Sie ist in kaltem Wasser unlöslich, resp. nach Spiro²⁾ bei 15 ° C. im Verhältnisse von 1 : 3550 löslich, leicht löslich in heissem Wasser, leichter noch in Alkohol und Aether; sie bildet weisse oder schwach gelbliche, mattglänzende, geruchlose Crystalle vom Schmelzpunkt 133 ° C., die bei 290 ° C. unzersetzt destilliren. Ferrichlorid erzeugt in der Lösung einen gelben Niederschlag von zimmtsäurem Eisenoxyd (Löbisch)³⁾.

Landerer versuchte nun eine Zeit lang die Anwendung der Zimmtsäure in Emulsion mit Eidotter, ist aber bald wieder davon abgekommen, besonders wegen der schwierigen Bereitungsweise der Emulsion. Statt dessen wählte er die wässrige Lösung des zimmtsäuren Natrons, Natrium cinnamylicum:



das bis heute beibehalten worden ist.

Die histologischen Veränderungen, die man an tuberculösen Herden im Gefolge der Behandlung mit Zimmtsäurepräparaten consta-

1) Melzl, Beitrag zur Behandlung der lokalen Tuberculose durch Perubalsam. Inaug.-Diss. Würzburg. 1889.

2) Spiro, Ueber entzündungserregende Eigenschaften der Zimmtsäure. Inaug.-Diss. Berlin 1893.

3) Löbisch, Zimmtsäure. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XXVI.

tirte, bestehen in einer Erweiterung der Capillaren, Ansammlung von Leucocyten, besonders mehrkernigen, innerhalb und ausserhalb der Gefässe und vermuthlich auch reichlicher seröser Durchtränkung. Im weiteren Verlaufe treten Spindelzellen auf, es kommt zur Bildung von Bindegewebsfasern, epithelioiden Zellen, und jungen Gefässen, die in den tuberculösen Herd eindringen, um ihn, unter schliesslicher Resorption der nekrotischen Massen zu durchwachsen. Das anfangs kernreiche Bindegewebe geht später in ein festes Narbengewebe über.

Da die Zimmtsäure im gesunden Organismus keine Veränderung hervorruft, so kann sie nach Landerer's Ansicht als solche nicht die alleinige Ursache der entstehenden Entzündung, Bindegewebs- und Gefässneubildung sein. Vielmehr nimmt Landerer an, dass sich aus der Zimmtsäure mit dem Tuberkelgift zusammen ein örtlich entzündungserregender Stoff bildet, und zwar umso mehr, je frischer der tuberculöse Process ist, je mehr Tuberkelgift vorhanden ist und umgekehrt. Zur Erklärung der Zimmtsäurewirkung muss auf einige ältere Versuche eingegangen werden:

Die Zimmtsäure wirkt als Pflanzensäure positiv chemotaktisch. Es war besonders Spiro, der im Jahre 1890 eingehende Studien über diesen Gegenstand anstellte und seine Erfahrungen über die entzündungserregende und chemotaktische Wirkung der Zimmtsäure in einer ausführlichen Arbeit niederlegte. Bald darauf folgten experimentelle Studien über denselben Gegenstand von Richter,¹⁾ der systematische Versuche über die Einwirkung der Zimmtsäure auf künstlich tuberculös gemachte Kaninchen anstellte. Er wies bei diesem Anlass das Zustandekommen der Leucocytenvermehrung in der Lunge und die Umwallung des tuberculösen Herdes mit weissen Blutkörperchen nach, die zu einer Abkapselung und Durchwachsung des Herdes durch Bindegewebe, also zur schliesslichen Bildung eines typischen Narbengewebes als Ausdruck für die Ausheilung des Processes führt.

In einer anderen Arbeit beschäftigten sich Spiro und Richter²⁾ mit den chemotaktischen Wirkungen der Zimmtsäure. Da sich diese aber — wie schon gesagt — erst im Verhältniss von 1 : 3550 in Wasser löst, und so verdünnte Lösungen chemotaktisch unwirksam werden, gingen die Verfasser bald zur Untersuchung der Salze über und versuchten es zunächst mit dem zimmtsauen Kali, später aber, um jede Kaliwirkung auszuschliessen, mit dem zimmtsauen Natron. Ebenso wurde Zimmtalkohol und Zimmtsäure in alkalischer Eidotteremulsion verwendet. Diese sämtlichen Präparate riefen eine intensive Leucocy-

1) Richter, Ueber neue Behandlungsmethoden der Tuberculose vom pathologisch-anatomischen Standpunkte. Schmidt's Jahrbücher. Bd. 239. — Histologische Untersuchungen über die Einwirkung der Zimmtsäure auf tuberculöse Kaninchen. Virchow's Archiv. Bd. 133.

2) Richter und Spiro, Ueber die Wirkung intravenöser Zimmtsäureinjectionen auf das Blut. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie. 1894.

tose- hervor, die schon nach einer Stunde eintrat, nach vier Stunden ihren Höhepunkt erreichte und nach etwa 24 Stunden wieder verschwand. Vor Allem handelte es sich um Vermehrung der polynucleären Leucocyten (mindestens 85 pCt. gegen 50—65 pCt. in der Norm), gelegentlich aber waren auch Ehrlich'sche eosinophile Zellen nachweisbar. Während die Leucocytose bei der intravenösen Injection eine hochgradige ist, ist sie nach subcutaner Einverleibung der Zimmtsäure nur sehr gering, eine Thatsache, die für die therapeutische Verwendung des Präparates entschieden von ausschlaggebender Bedeutung ist.

In neuerer Zeit hat Krompecher¹⁾ im Institut Pasteur die Versuche Richter's wiederholt, um sicherzustellen, ob mit Zimmtsäure, respective deren Salzen behandelte Thiere einerseits eine Immunität gegen Tuberculose besitzen, anderseits mit virulenten Bacillen geimpfte Thiere durch die Behandlung mit Zimmtsäure einen protrahirteren Verlauf der Tuberculose zeigen und die von Richter beschriebenen histologischen Veränderungen erkennen lassen. Er impfte zu diesem Zwecke Kaninchen und Meerschweinchen verschieden lange Zeit mit Zimmtsäurenatron und inficirte sie dann mit virulenten Tuberkelbacillen. Desgleichen behandelte er Thiere in gleicher Weise, nachdem sie vorher mit virulenten Bacillen inficirt worden waren.

Die beschriebene Leucocytose konnte auch Krompecher wahrnehmen: 3—4 Stunden nach der Injection der Salzlösung in die Vene stellte sich eine auffallende Vermehrung der Leucocyten ein, das Knochenmark wurde hyperämisch, das Stroma der Lunge in Folge der mechanischen und chemischen Reizwirkung erheblich vermehrt gefunden. Präventivbehandlung schaffte keinen Schutz gegen die nachträgliche Infection. Ebenso unterliegen nach Krompecher's Angabe die vorher inficirten Thiere trotz nachträglicher Behandlung in derselben Zeit, wie unbehandelte. Nie konnte er Heilungsvorgänge wahrnehmen. Er schliesst daraus, dass Landerer zu seinen Versuchen bei den Controlthieren nicht genügend virulente Tuberkelbacillen injicirt habe, daher die in das Bereich der Spontanheilung fallenden Heilungsprocesse der Zimmtsäure zugeschrieben habe.

Zur selben Zeit hat sich aber auch ein Schüler Landerer's, Kraemer²⁾, eingehend mit der Frage, wie der Causalnexus zwischen Zimmtsäureinjection und Leukocytenumwallung des Tuberkels herzustellen sei, beschäftigt. Er führt folgendes an:

Nach Buchner werden durch das Absterben der Bakterien hochgradig chemotaktisch wirkende Proteine frei. Bei der Tuberculose sind aber diese Bakterienproteine in Folge der Coagulationsnekrose fixirt. Daher ist die Chemotaxis gleichsam latent geworden, muss also erst

1) Krompecher, Untersuchungen über die Landerer'sche Behandlung tuberculöser Thiere etc. Ref. Zeitschrift f. Tuberculose. Bd. III. 2.

2) Kraemer, Die Zimmtsäure und die Leucocytose in der Behandlung der Tuberculose. Therap. Monatshefte. 1900.

wieder manifest gemacht werden, um den Weg zur Heilung, d. h. Narbenbildung zu eröffnen.

In Folge der Leukocytose tritt nicht nur eine Vermehrung der corpusculären Elemente des Blutes, sondern auch eine solche der gelösten Bestandtheile des Plasmas ein; desgleichen wird die Alkalescenz des Blutes erhöht. Die schon in normalem Blute vorhandene verseifende Wirkung des Serums auf Fett wird um so stärker, je höher die Alkalescenz des Blutes ist. Diese Wirkung kann die fettigen Bestandtheile des Tuberkels — besonders bei käsiger Nekrose — betreffen.

Im abklingenden Stadium der Leukocytose werden Albumosen im Blute nachweisbar, die wieder auf die albumoseartigen Bestandtheile des Tuberkels einzuwirken vermögen, so wie Albumosen, die ins Blut eingespritzt werden, bei tuberculösen Thieren eine tödtliche Vergiftung zur Folge haben, während sie bei Gesunden ganz ohne schädliche Folgen bleiben. Schliesslich käme die erhöhte Fermentwirkung des Blutes nach künstlich hervorgerufener Leukocytose in Betracht; solche Fermente müssen aber an der „Verdauung“ des Tuberkels theilnehmen.

Das je nach der Stärke der Leukocytose mehr oder minder active Plasma bringt — wie Kraemer meint — die Randzone des Tuberkels in Lösung. Dadurch erwachen die bis dahin latent gebliebenen, fixirten chemotaktischen Kräfte, die Leukocyten werden angelockt, um so mehr, je giftreicher der Tuberkel ist. Die Leukocyten mit dem weiter zuströmenden Plasma leisten nun die andere Arbeit: Gelöste Toxine müssen paralysirt, fremdartige Gifte zerstört, corpusculäre Elemente aufgenommen und vernichtet werden.

Nach der Leukocytenumwallung und dem Angriffe des Blutes auf den Tuberkel ergibt sich das Endglied der Zimmtsäurecur, die Bindegewebsbildung, von selbst. Durch das Abräumen des Tuberkels wird Platz geschaffen zum Wachsthum der Bindegewebszellen in der Peripherie. Die begleitende Hyperämie steigert die Wachthumsenergie, schliesslich schwindet der Tuberkel, es bleibt die Narbe zurück, oder — bei grossen Herden — es erfolgt eine Abkapselung.

Nach all dem Gesagten kann nicht geleugnet werden, dass die Zimmtsäuretherapie der Tuberculose eine ausserordentlich schön durchdachte Methode ist, auf einer nicht nur theoretisch, sondern auch durch das Thierexperiment fest fundirten Basis steht, die auch durch die negativen Versuchsergebnisse einiger Autoren nicht erschüttert wird. Nachdem Landerer überdies in seiner ersten grossen Publikation in der Lage ist, sich auf eine grosse Reihe von klinischen Beobachtungen zu stützen, so war es naheliegend, dass von vielen Forschern eine Prüfung der praktischen Bedeutung dieser Therapie durchgeführt wurde. Allerdings stiess gerade diese Behandlungsmethode Anfangs auf einen recht hartnäckigen Widerstand, über den sich Landerer selbst bitter beklagt. Bald aber ging man da und dort zur ruhigen, sachgemässen Erprobung über.

Für die Verwendung am Krankenbett kommt in erster Reihe das zimmtsäure Natron oder Hetol in Betracht. Ausser diesem

wird auch das sog. Hetocresol, eine Verbindung der Zimmtsäure mit Cresol verwendet (Cinnamylmetacresolester). Es ist ein weisses, crystallinisches Pulver, in Wasser, Oel, Glycerin unlöslich, in Alkohol schwer, in Aether leicht löslich; es ist nicht sterilisirbar, weil es bei 100° C. in eine schmierige gelbe Masse zusammenfliesst. Es wird extern als Wundstreupulver verwendet.

Die Zimmtsäurerester des Phenols, p-Cresols, o-Cresols und Guajacols rufen zu starke Reizungen und Entzündungen hervor (S. Fränkel).

Um die Wirkung der Zimmtsäure mit der des Guajacols zu verbinden, wurde das Styracol, Zimmtsäureguajacoläther:



durch Einwirkung von Zimmtsäurechlorid auf Guajacol oder Zimmtsäureanhydrid auf Guajacol oder durch Erhitzen der beiden Componenten mit Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Phosgengas etc. dargestellt (S. Fränkel).

Der praktische Werth all dieser angegebenen Verbindungen ist aber ein sehr geringer, so dass nicht näher darauf eingegangen werden kann.

Für die Behandlung der Lungentuberculose bleibt nur das zimmtsäure Natron von Interesse. Man giebt es in wässriger Lösung in Dosen von Anfangs 0,001—0,015 oder im maximum auf 0,025 steigend, in intravenöser oder glutaeealer Injection. Zu den ersten Einspritzungen verwendet man eine 1 proc. Lösung, geht aber später auf 2 proc., event. 5 proc. Lösungen über, um nie gezwungen zu sein, zu grosse Flüssigkeitsmengen in die Vene zu injiciren.

Der interne Gebrauch des Präparates kann — das lehrt die aus den Experimenten gewonnene Erfahrung — keinen Nutzen bringen. Das muss wohl auch von der Darreichungsweise des Perubalsams gelten, die Schmey¹⁾ so warm empfiehlt, in Form des Perucognaks. Auch die von Schreiber-Köln propagirte Inhalation mit „Perko“ (Abkürzung für Perucognak) kann der Zimmtsäuretherapie nicht gleichgestellt werden. Er lässt den Perko „auf einer glühend heissen Porcellanplatte, 2—3 Mal täglich je 1—2 Theelöffel, verdunsten, so dass das Zimmer eine Perkoathmosphäre bekam. Diese Perkoathmosphäre thut sehr wohl“ (cit. nach Schmey). Schmey hält es für das „Ideal einer Behandlung, wenn dem Kranken in einer Lungenheilstätte neben Anwendung all der hygienisch-diätetischen Maassregeln, die wir namentlich Brehmer und Dettweiler verdanken, auch Perucognak dargereicht wird.“ Landerer selbst spricht sich aber in nicht misszuverstehender Weise gegen diese Behandlungsmethode aus. Er erklärt ausdrücklich, dass die Darreichungsweise per os den theoretischen Voraussetzungen seiner Arbeit widerspreche, und dass er davon nie greifbare Erfolge gesehen habe.

1) Schmey, Zur Behandlung der Tuberculose mit Perucognak. Deutsche Med.-Zeitg. 1898 und 1899.

Ueberdies verwahrt er sich dagegen, den Perubalsam je in „Schnapsform“ gegeben zu haben. Krämer warnt geradezu vor dem Perucognak.

Ganz ebenso werthlos und mit der Zimmtsäuretherapie nicht in Zusammenhang stehend, ist das „Hoff'sche Mittel“¹⁾, ein Präparat, das sich ein wenig an die Zimmtsäure- ein wenig an die Arsenbehandlung anlehnt und in einer etwas lauten Weise in die Welt gesetzt worden ist. Im Gegensatz zu Schmey will Hoff überdies die Anstaltsbehandlung durch „dieses Juwel der Medicamente“ (sic!) ersetzt wissen. Nach ihm besteht die Methode Brehmer's und Dettweiler's darin, die Kranken „hungern zu lassen“ und „in Watte einzuwickeln“. Damit spricht sich Hoff selbst jedwede Berechtigung ab, eine Kritik an der Anstaltsbehandlung zu üben und in der Phthiseotherapie mitzureden, die ihm offenbar ganz unbekannt ist. Genaueres darüber findet man in der Arbeit von Schröder²⁾.

Wenn überhaupt, so ist also die intravenöse Injection (höchstens noch die glutaeele Einspritzung) der Zimmtsäure die einzige Methode, mit der ein Erfolg zu erzielen ist und die den Intentionen Landerer's entspricht. Die Ansichten hinsichtlich der Wirkung gehen aber auch heute noch ziemlich weit auseinander. Immerhin dürfte, was Ewald³⁾ darüber sagt, der allgemeinen Anschauung am nächsten kommen:

„Die bei Anwendung des Hetol erzielten Erfolge haben nicht den Erwartungen entsprochen, wie sie nach den Erfahrungen und Arbeiten Landerer's und Anderer erhofft werden konnten, sie sind aber immerhin doch derartige, dass das Verfahren, da es bei sachgemässer Anwendung keine directen Gefahren mit sich bringt, wohl weiterer Prüfung werth ist und einer weiteren Prüfung unterzogen werden sollte.“

Ueber die von den einzelnen Aerzten erzielten Resultate der klinischen Behandlung mit Zimmtsäure existiren so viele Arbeiten, dass hier nicht näher darauf eingegangen zu werden braucht. Ich verweise auf die Publicationen von Landerer, Pollak⁴⁾, Krokiewicz⁵⁾, Kraemer, Frank⁶⁾, Heusser⁷⁾, Gidionsen⁸⁾, ganz besonders aber

1) Hoff, Die Arsen-Zimmtsäuretherapie der Lungentuberculose. Aerztl. Central-Anzeiger. 1899.

2) Schröder, Ueber neuere Medicamente etc. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. II. S. 365.

3) Ewald, Ueber Hetolbehandlung. Berl. klin. Wochenschr. 1900.

4) Pollak, Ein Beitrag zur Casuistik der Zimmtsäuretherapie bei Tuberculose. Wien. klin. Wochenschr. 1900.

5) Krokiewicz, Zur Behandlung der Lungentuberculose mit intravenösen Hetolinjectionen nach Landerer. Wien. klin. Wochenschr. 1900.

6) Frank, Die Hetolbehandlung der Lungentuberculose und ihre Anwendung in der ärztlichen Praxis. Therap. Monatshefte. 1901.

7) Heusser, Die Behandlung der Tuberculose mit Zimmtsäure (Hetol). Corr.-Blatt f. Schweizer Aerzte. 1902.

8) Gidionsen, Ueber die Behandlung der chronischen Lungen- und Kehlkopf-tuberculose mit Hetolinjectionen. Deutsch. Arch. f. klin. Medic. 69. XVII.

auf die zusammenfassenden Arbeiten von Cantrowitz¹⁾ und H. Guttman²⁾, die beide über ein grösseres statistisches Material berichten. Guttman hat aus der Literatur 394 Fälle zusammengestellt, von denen 96 geheilt, 149 gebessert, 149 ohne Erfolg behandelt worden waren. Er selbst fügt dazu 33 Fälle, davon 1 geheilt, 10 gebessert, 9 ohne Erfolg behandelt, 8 gestorben, 5 aus der Behandlung getreten.

Die in der Heilanstalt Alland angestellten und von Pollak publicirten Versuche führten zu dem Schlusse, in der Zimmtsäure einen für einzelne Fälle wohl brauchbaren Behelf der Phthiseotherapie zu erblicken, während in der Mehrzahl der Fälle die gleichen Erfolge mit der Allgemeinbehandlung allein erzielt werden können. Cantrowitz erklärt: „Ziehen wir den Schluss aus dieser Zusammenstellung der Zimmtsäureliteratur, so sehen wir die Angaben Landerer's über die mit seiner Methode erreichten und erreichbaren günstigen Ergebnisse bei Bekämpfung der Tuberculose in allen wesentlichen Punkten bestätigt. Wenn manche Autoren nicht so gute Erfolge, einige sogar Misserfolge gehabt haben, so ist weniger die Methode als solche dafür verantwortlich zu machen, als vielmehr ihre nicht sachgemässe Ausübung . . . Bei geeigneter Auswahl der Fälle und richtiger (individueller) Dosirung werden die nicht ausbleibenden Erfolge jeden, der ohne Voreingenommenheit an die Hetolbehandlung herangeht, zum unbedingten Anhänger der Zimmtsäure machen . . .“

Wir können das Hetol für ein Unterstützungsmittel bei der Allgemeinbehandlung der Tuberculose erklären, respective seine Anwendung dann empfehlen, wenn aus irgend welchen Gründen die Durchführung der besten Therapie, der Anstaltsbehandlung, nicht möglich ist.

Eines sei schliesslich noch über die Methode selbst gesagt, was practisch nicht ohne Bedeutung ist: Von mancher Seite hört man die Meinung aussprechen, die Nothwendigkeit, die Zimmtsäure intravenös zu injiciren, sei ein Nachtheil und hindere die allgemeine Durchführung dieser Methode in der Praxis. Diese Ansicht ist aber grundfalsch. Folgt man Landerer bezüglich der Forderung, stets ganz kleine Hautvenen der Cubitalgegend für die Einspritzung zu wählen, so wird man sich bald davon überzeugen, dass die Methode nicht nur nicht besonders schwierig, sondern, wenn nur einmal die ersten Injectionen gemacht sind, sogar ganz einfach ist. Bei entsprechender Vorsicht, Anwendung von Cautelen, die in jedem Privathaus durchführbar sind (Sterilisirung der Lösung im Wasserbad, Aufbewahrung der gekochten Spritze und Nadel in Alcohol, Abspülen derselben unmittelbar vor der Benutzung in ge-

1) Cantrowitz, Die Erfahrungen über die Zimmtsäurebehandlung der Tuberculose in den Jahren 1888—1901. Schmidt's Jahrbücher. Bd. 271. (Zusammenfassendes Referat.)

2) Guttman, H., Bericht über die in der Poliklinik von 1899—1901 mit intravenösen Hetolinjectionen behandelten etc. Berl. klin. Wochenschr. 1901.

kochter Salzlösung) ist auch nicht die geringste Gefahr einer Infection vorhanden. Den Arm mit einer Martin'schen Binde abzuschnüren, ist in der Regel nicht nöthig. Man lässt den Arm auf ein mit einer Compresse bedecktes Kissen auflegen, sucht eine möglichst feine Hautvene in der Cubita aus (die grösseren gleiten unter der Nadel leicht aus) und sticht die feine Nadel der Spritze ein. An dem fehlenden Widerstand merkt man sofort, ob man im Lumen der Vene ist oder nicht. Nun injicirt man unter möglichst geringem Druck die nöthige Menge, zieht die Nadel zurück und bedeckt die Stelle mit einem bereitgehaltenen Gazeläppchen; es empfiehlt sich, einen leichten Verband darüber anzulegen. Bei vielen Hunderten von Injectionen haben wir in der Heilanstalt Alland nie auch nur die Spur einer Infection erlebt. In ein und derselben Cubita kann man durch Monate jeden zweiten Tag eine Einspritzung machen, ohne dass eine sichtbare Veränderung daselbst zu merken wäre. Die genaueren Details der Behandlung sind in der Arbeit von Landerer nachzulesen.

Im Anschluss an die Zimmtsäure, die durch Erregung einer aseptischen Entzündung die Tuberculose zur Heilung bringen soll, sei auf ein anderes Präparat verwiesen, das eine seröse Durchtränkung des tuberculösen Gewebes und dadurch Heilung des Processes bewirken soll, das **cantharidinsaure Kali**, von Liebreich¹⁾ in die Therapie eingeführt.

Die wirksame Substanz in den Canthariden, das Cantharidin, $C_5H_8O_2$, das Anhydrid der Cantharidinsäure ($C_5H_8O_3$) ist an eine Reihe anderer Stoffe geknüpft, so das Cantharoxin, die Cantharidinsäure, Phenylhydracin.

Eine charakteristische Wirkung des Cantharidin ist die auf die Capillaren der Glomeruli und der Lungen ausgeübte Anregung zur serösen Transsudation, und zwar handelt es sich dabei nur um zellfreies Exsudat, reines Serum. Jene Capillaren, die sich in einem Zustande entzündlicher Reizung befinden, können leichter zur Exsudation gebracht werden als normale Gefässe. Während nun das Cantharidin in gewissen Dosen den Körper ohne Schädigung passirt, in höheren Dosen auf die Gefässe der Nieren und Lungen den beschriebenen Einfluss ausüben, muss es eine Mitteldosis geben, in der nur entzündlich afficirte Capillaren beeinflusst werden, normale aber intact bleiben. So die Schlussfolgerung Liebreich's. Der Causalnexus zwischen der serösen Durchtränkung des tuberculösen Herdes und den Heilungsvorgängen ist in der bactericiden Wirkung des Serums zu suchen.

Als Liebreich im Jahre 1891 seine Behandlungsmethode veröffentlichte, war das allgemeine Interesse so unter dem Banne der Koch'schen Tuberculin-Publication, dass man jener Methode nur relativ wenig Beachtung schenkte. Auch später hat sie kaum Eingang in die Praxis gefunden und die darüber erschienenen Publicationen sind nur recht

1) Liebreich, Ueber die Wirkung der cantharidinsauren Salze. Berl. klin. Wochenschr. 1891.

spärliche. Heymann¹⁾ und Fränkel²⁾ haben unter der Cantharidinbehandlung Abnahme des Hustens und Auswurfs, Verminderung der Rasselgeräusche, im Larynx Abnahme der Röthung und Infiltration beobachtet. Auch andere Autoren sahen bei Kehlkopftuberculose Besserungen, doch nie Heilungen, dafür oft Nierenreizung (Albuminurie und Cylinder), so dass, wie Hildebrand³⁾ constatirt, die Nachtheile weitaus die Vortheile überwiegen. Man gab das Präparat in Dosen von 0,0001 bis 0,0002 in subcutaner Injection.

Ein Einwand, den Cornet⁴⁾ sowohl gegen Zimmtsäure als auch gegen das Cantharidin erhebt, ist wohl mehr theoretisch zu berücksichtigen, praktisch aber von geringerer Bedeutung: „Bei einigermaßen vorgeschrittenen Fällen besitzen nämlich die verschiedenen Herde eine ganz ungleiche Reactionsfähigkeit, so dass derselbe Reiz, der für den einen Herd gerade genügt, um das Optimum einer Reaction hervorzurufen, für einen andern zu gross ist, eine zu starke Transsudation und Durchspülung herbeiführt und eine Weiterverbreitung der Bacillen somit begünstigt. . . So ist es auch verständlich, dass etwaige Erfolge meist vom Initialstadium behauptet werden, wo es sich um einen Herd handelt, abgesehen davon, dass hier auch die sonstigen Heilungsbedingungen mehr Chancen bieten.“

Es dürfte in diesem Momente im schlimmsten Falle die Ursache für fehlende Erfolge zu suchen sein; dass aber eine Propagation der Keime, also ein Aufflammen der Krankheit durch die Behandlung eintritt, ist — wenigstens bezüglich der Zimmtsäure — sehr zu bezweifeln: trotz der sehr zahlreichen Prüfungen des Präparates durch verschiedene Autoren ist fast übereinstimmend von allen die Unschädlichkeit der Zimmtsäure zugegeben worden. Nur wenige, z. B. Gidionsen glauben schädliche Einwirkungen beobachtet zu haben, doch erklärt auch dieser, dass diese durch vorsichtige Behandlung zu vermeiden seien. Die gewählten Dosen sind offenbar zu klein, als dass sie für irgend einen Herd zu stark wären.

Einen der Cantharidinwirkung analogen Effect wollten manche Autoren durch locale Procedures erzielen. Hierher sind die Alkoholumschläge, die Hyperämie durch mechanische Stauung, Autotransfusion etc. zu zählen.

Was die Alkoholumschläge betrifft, so wurde diese, zuerst nur für chirurgische Zwecke angegebene Methode (Behandlung von Phlegmonen) auch in die Phthiseotherapie eingeführt, und von verschiedenen Autoren.

--- --

1) Heymann. Demonstrationen zur Wirkung der cantharidinsäuren Salze. Wiener med. Blätter. 1891.

2) Fränkel. Weitere Mittheilungen über cantharidinsäure Salze. Ibidem.

3) Hildebrand. Tuberculose und Scrophulose. Deutsche Chirurgie von v. Bergmann und v. Bruns. 13. Lfg.

4) Cornet. Die Tuberculose. Nothnagel's Handbuch der spec. Pathol. und Therapie. Bd. XIV. 2.

so von Hoff¹⁾, eingehend geprüft. Man bedeckt die der kranken Lungenparthie entsprechenden Thoraxtheile mit einer in mehrfache Schicht zusammengelegten Gaze, die in 25 proc. Alkohol getränkt ist, legt darüber Billrothbattist, der eventuell, um die Verdunstung nicht völlig aufzuheben, an mehreren Stellen perforirt sein kann und fixirt den Umschlag durch einige Bidentouren. Man hoffte auf diese Weise die bactericide Wirkung des Blutserums in den Dienst der Phthiseotherapie stellen zu können. Doch konnte ich nie den Eindruck gewinnen, dass der Alkoholumschlag, selbst im günstigsten Falle, mehr leiste als ein gewöhnlicher Priessnitzumschlag in Form der Kreuzbinde, dass er eine mehr als symptomatische Bedeutung habe.

Denselben Erfolg suchte bekanntlich Bier durch mechanische Stauung bei Fungus und anderen localen tuberculösen Prozessen zu erzielen.²⁾ Von Jacoby³⁾ modificirt, hat diese Methode auch in der Behandlung der Lungentuberculose Eingang gefunden, ist aber nur von wenigen Aerzten angewendet und — wie es scheint — von allen bald wieder aufgegeben worden: Die unter dem Namen Autotransfusion und Thermotherapie bekannte Methode besteht darin, dass der Oberkörper des Kranken — unter gleichzeitiger Tieferlagerung — mit einem Apparat umgeben wird, durch den warmes Wasser circulirt, wodurch eine Hyperämisirung der Lungenspitzen erreicht werden soll. Auch sind Liegestühle construirt worden, auf denen der Kranke mit dem Oberleib tiefer liegt als mit dem Unterkörper, um auf diese Art die Circulation im gleichen Sinne zu beeinflussen (Weicker's „Flachliegekur“⁴⁾).

In gewissem Sinne müsste auch das Creosot hier erwähnt werden, weil es — nach Guiter's Ansicht — (Vide Creosot) eine therapeutische Fluxion in der Umgebung der tuberculösen Herde hervorruft, die der Tuberculinwirkung analog sein und den gleichen heilenden Einfluss haben soll.

Der Zusammenhang zwischen der venösen Hyperämie und der Heilung der Tuberculose wird — wie erwähnt — in der bactericiden Wirkung des Blutes respective des Serums gesucht. Andererseits aber hat bekanntlich schon Rokitansky darauf hingewiesen, dass die venöse Hyperämie der Lungen, wie sie durch Fehler am Mitralostium vorkommt, der Entwicklung einer tuberculösen Erkrankung der Lunge ein eminentes Hinderniss in den Weg stellt. Wenn er es auch nicht bestimmt ausspricht, so hat man doch den Causalnexus meist in der Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure gesucht; das stimmt auch mit den Ver-

1) Hoff, Der natürliche Heilvorgang bei der Lungenschwindsucht etc. Die Heilkunde. 1901.

2) Bier, citirt nach Hildebrand.

3) Jacoby, Thermotherapie der Lungentuberculose etc. Verhandlungen des XV. Congr. f. innere Med. — Die künstliche und natürliche Hyperämie der Lungenspitzen etc. Münchener med. Wochenschr. 1897.

4) Weicker, Beiträge zur Frage der Volksheilstätten. II. 1897. Friedland.

suchen Hamburger's¹⁾ überein, die ergaben, dass das Serum des mit Kohlensäure behandelten Blutes eine intensivere bactericide Wirksamkeit entfalte als das gewöhnliche. Man hat aus diesem Grunde auch den Versuch gemacht, die Tuberculose durch Entwicklung grösserer Mengen von Kohlensäure innerhalb des Körpers zu heilen. Es soll darum auch auf diese Behandlungsmethode hier mit einigen Worten eingegangen werden.

Nachdem schon vor einer Reihe von Jahren die Kohlensäure in der Phthiseotherapie angewendet wurde, „um die Verbrennung innerhalb der Gewebe zu vermindern und den Zerfall aufzuhalten“ (Percibal, Hey, Dobson, Dupont, cit. nach Gilbert)²⁾, hat neuerer Zeit Hugo Weber³⁾ abermals diese Versuche aufgenommen. Die Methode der Kohlensäuretherapie bestand anfangs, wie der genannte Autor mittheilt, im Allgemeinen darin, dass dem Kranken täglich ein Theelöffel Natrium bicarbonicum gegeben wird, nachdem er vorher ein Glas Wasser mit 12 Tropfen Acidum muriaticum genommen hat — beides eine halbe Stunde vor dem ersten Frühstück. Die dadurch im Magen reichlich entwickelte Kohlensäure (1 g Natr. bicarb. bildet 270 ccm CO₂) übt einen heilenden Einfluss auf die Tuberculose aus. Um eine grössere Menge von Kohlensäure zu entwickeln, modificirte Weber seine Methode später dahin, dass er dreimal täglich 10 g Vaseline unter die Rückenhaut injicirte. Durch Oxydation wird diese Kohlenwasserstoffverbindung in Kohlensäure und Wasser zerlegt. In 30 Fällen will er durch die Behandlung sehr gute Erfolge erzielt haben. In seiner letzten Publication empfiehlt er ausser der Lävulose als besten Kohlensäurebildner das Paraffinum liquidum (chemisch rein), das er mit dem Namen „Antiphthisinum“ belegt. Die Anwendung ist die gleiche wie die der Vaseline; daneben giebt er innerlich Lävulose. Er hat dadurch weit vorgeschrittene Fälle von Tuberculose angeblich zum Stillstand gebracht; von 52 Patienten wurden 13 geheilt, 14 gebessert, 6 sind gestorben.

Ob die im Vorgehenden erwähnten Methoden der Tuberculosen-Behandlung durch die Ausnützung der bactericiden Wirkung des Blutserums, die auf dem Wege der Stauung, durch Cantharidin etc. erzielt wird oder durch Kohlensäure, in späterer Zeit noch eine weitere Ausbildung erfahren werden, ist zweifelhaft. Die bis heute darüber existirenden Berichte sind doch zu spärlich, als dass man in der Lage wäre, ein endgiltiges Urtheil abzugeben. Nur hinsichtlich des Cantharidin kann

1) Hamburger, Ueber den heilsamen Einfluss von venöser Stauung und Entzündung im Kampf des Organismus mit Microben. Dtsch. med. Wochenschr. 1897.

2) Gilbert, Étude sur les diverses médications de la tuberculose pulmonaire etc. Thèse. Genève 1889.

3) Weber, Die Heilung der chronischen Lungenschwindsucht durch Entwicklung von Kohlensäure im Magen. Wiesbaden 1894. — Die Heilung der Lungentuberculose durch subcutane Einspritzungen von Vaseline. Berl. Congressbericht 1898. — Das Kohlensäureprincip in der Behandlung der Lungenschwindsucht. Therapeut. Monatshefte. 1901.

man, wie gesagt, annehmen, dass die Nachteile zu gross sind, um durch die Vortheile aufgewogen werden zu können. Die anderen Methoden können so lange nicht empfohlen werden, so lange keine objectiven Prüfungen von anderen Seiten vorliegen.

VII. Mineralisirende Mittel.

In der „déméralisation“, dem Mangel des Organismus an Kalk und anderen mineralischen Substanzen, sehen viele Autoren die Ursache der Tuberculose. Die Rolle, welche diese im Körper spielen, ist nach Dimitropol¹⁾ eine verschiedene, wichtig aber ist, dass sie die Ernährung dadurch fördern, dass in Folge ihrer Hygroscopicität die osmotischen Vorgänge gesteigert, die Lösungen der organischen Verbindungen, speciell der Eiweisskörper, begünstigt wird.

Diese Demineralisation zeigt sich vor allem in dem Verhältnisse des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffes zu den mineralischen Substanzen; während dieses beim normalen Menschen 15,24:18,50 pCt. beträgt, d. h. die Gesamtmenge des Stickstoffes unter der der mineralischen Bestandtheile bleibt, ist die Proportion beim Tuberculösen 10:9 pCt. (Gaube und Robin, cit. nach Ader)²⁾.

Die Demineralisation ist am stärksten in den ersten Stadien der Tuberculose und drückt sich vor Allem durch die reichliche Phosphatausscheidung aus, die bis auf 20 g in 24 Stunden steigen kann. Es ist also in erster Linie der übermässige Verlust an Phosphaten, aber auch an anderen Salzen, der das „tuberculöse Terrain“ schafft.

Die „minéralisation“, der Ueberfluss an mineralischen Substanzen im Körper verlangsamt umgekehrt den Verlauf der Tuberculose; das geht z. B. aus der chronischen Bleivergiftung hervor (Dimitropol): Das in den Körper eingedrungene Blei verlangsamt die Functionen der Ernährung, führt selbst zur Bleigicht; diese aber schafft eine gewisse Immunität gegen Tuberculose, deren Ursache in der Ueberladung des Organismus mit Blei (minéralisation plombique) zu suchen ist. Ganz das Gleiche gilt bezüglich des Antagonismus zwischen Arthritis und Tuberculose. Diese Diathese ruft wieder eine Verlangsamung der Ernährungsfunctionen, des Stoffwechsels hervor, der zu Folge die Organe nicht nur die zur Function nöthige, sondern eine überflüssige Menge von Ernährungselementen enthalten. Dadurch werden sie solider, als die des normalen Menschen; der Ueberfluss an mineralischen Stoffen führt anderseits zu Steinbildungen und Sklerose der verschiedensten Organe. Gerade diese Krankheit weist den Weg, wie die Tuberculose zu behandeln ist,

1) Dimitropol, Nature intime de la phthisie pulmonaire, sa curabilité par la minéralisation intensive etc. Bukarest. 1898.

2) Ader, État actuel du traitement médicamenteux de la tuberculose pulmonaire. Thèse. Paris. 1900.

die ja vor allem durch Sklerose und Verkalkung heilen muss. Auch die behauptete Seltenheit der Tuberculose nach Rhachitis ist auf die gleiche Ursache zurückzuführen: da die Knochen des Rhachitischen besonders demineralisirt sind, so müssen diese mineralischen Substanzen anderswo im Körper sein. Nach der Behauptung Brubacher's¹⁾ sollen sich die Kalk- und anderen Salze in der That in den Organen der Rhachitischen anhäufen. Daraus ist das seltene Zusammentreffen von Rhachitis und Tuberculose zu erklären.

Gerade das umgekehrte findet beim Diabetes statt: die vermehrte Harnstoff- und Salzausscheidung wirkt auf die Ernährung des Organismus im entgegengesetzten Sinne ein, schwächt diesen, und bereitet den Boden für die Tuberculose vor (vom Harnstoff und seiner Bedeutung für die Phthiseotherapie wird später noch ausführlich die Rede sein).

Auch eine Reihe von Symptomen der Tuberculose resp. Erscheinungen, die der Krankheit evident vorausgehen können, so Hämoptoc, Fieber, Albuminurie führt Dimitropol auf dieselbe Ursache, die Demineralisation, zurück.

Die nöthige Behandlung ergibt sich aus diesen Betrachtungen von selbst: **intensive Mineralisation** und Ernährung auf natürlichem und künstlichem Wege. Das erste erreicht Dimitropol dadurch, dass er ausser den gesalzenen Speisen noch Kochsalz und phosphorsaures Natron giebt, so dass der Kranke durch 30—40 Tage 15 g Salz täglich nimmt, dann Pausen von 14 Tagen eintreten lässt, um später wieder zu beginnen. An einer kurzen Reihe eigener Krankenbeobachtungen zeigt Dimitropol den Einfluss seiner Behandlung auf die Tuberculose.

Es ist aber immer recht misslich, den Werth eines Heilmittels zu beurtheilen, wenn der Kranke daneben eine hygienisch-diätetische Behandlung durchmacht oder — wie es bei Dimitropol der Fall ist — in forcirter Weise per vias naturales et per clyisma ernährt wird. Man weiss ja, wie sich die Tuberculose durch eine solche natürliche Behandlung in ihrem Verlaufe beeinflussen lässt. Was soll also dieser, was der Medication angerechnet werden? Jedenfalls müssen noch weitere Stoffwechseluntersuchungen über die Bedeutung der Demineralisation Klarheit schaffen, denn nicht alle Autoren sprechen sich in gleichem Sinne aus. So hat z. B. Ott²⁾ an einer Reihe von Fällen Untersuchungen über den Kalk- und Magnesiastoffwechsel angestellt, und ist zu dem Schlusse gekommen, dass bei so hinreichender Ernährung, dass stärkere Verluste des Körpers an Eiweiss verhütet werden, von einem Verlust an Kalk und Magnesia, also von einer Einschmelzung der Knochensubstanz auch beim fiebernden Phthisiker keine Rede sein kann. Anders wird sich die Sache jedenfalls in den ja die Mehrzahl bildenden Fällen verhalten, in denen

1) Brubacher, cit. nach Dimitropol.

2) Ott, Zur Kenntniss des Kalk- und Magnesiastoffwechsels beim Phthisiker. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70.

durch das Fieber und die Appetitlosigkeit eine hinreichende Nahrungszufuhr nicht möglich ist. Hier wird es wohl ausser zur Abschmelzung von Muskelsubstanz auch zu einer solchen des Knochengewebes kommen; die Verhältnisse werden hier ähnlich sein, wie bei der vollkommenen Inanition, bei der ja Munk am tuberculösen Hungerkünstler Cetti einen erheblichen Verlust von Kalk und Magnesia feststellen konnte.“

Hierher wären auch die schon vor vielen Jahren publicirten Versuche Kolischer's¹⁾ zu zählen, der verschiedene Formen von chirurgischer Tuberculose (Fungus, kalte Abscesse, Mastdarmfisteln, Drüsentuberculose etc.) einer **Kalkbehandlung** unterzog. Er verwendete einerseits 6,5 proc. saure phosphorsaure Kalklösung mit 0,1 proc. Gehalt an freier Phosphorsäure sterilisirt zu Injectionen; dieselbe Lösung, aber mit 1 pCt. freier Phosphorsäure (bei besonders torpiden Formen mit 2 pCt.) zur Imprägnirung von Gaze, die dann zur Tamponade verwendet wurde. Da diese Behandlungsmethode aber ausschliesslich für chirurgische Formen der Tuberculose angewendet wurde, so kann hierauf nicht näher eingegangen werden.

Verschiedene andere Autoren betonen ganz besonders den Werth des **Kochsalzes** in der Phthiseotherapie. Lewin²⁾ erblickt die Ursache der Lungentuberculose in einer „insuffICIENTen Transsudation der Respirationsschleimhaut“, die zu Stande kommen kann:

1. Durch Herabsetzung der inspiratorischen Exosmose, z. B. wegen zu starken Wassergehaltes der Inspirationsluft, hohen Luftdruckes etc.
2. In Folge niedrigen Blutdruckes in der Lunge.
3. Durch gleichzeitiges Zusammentreffen beider Störungen.

Daraus erklärt er den wohlthätigen Einfluss der Kochsalzinhalationen bei Lungenkranken; ganz besonders hat er die Beobachtung gemacht, „dass bei Anwendung energischer Kochsalzinhalationen in erster Reihe die Schweisse aufhörten, welche Erscheinung wohl nur zu deuten ist durch die gesteigerte Wasserabgabe der Lunge in Folge der hygroscopischen Kraft des Kochsalzes“.

Ganz besonders tritt auch Drozda³⁾ für die Vorzüge des Chlornatriums ein: Seine antiseptischen Eigenschaften, die Steigerung der Intensität des Stoffwechsels, namentlich des Umsatzes der stickstoffhaltigen Substanzen, die Verstärkung des Saftstromes in den Geweben, die Conservirung der Blutkörperchen, die Vermehrung des Appetits und der Magensecretion, die Steigerung der Functionen der Respirationsschleimhaut machen das Kochsalz zu einem wichtigen Heilmittel der Tuberculose. Er empfiehlt daher, es in den Speisen reichlich

1) Kolischer, Ueber Kalkbehandlung der Localtuberculose. Wiener medic. Presse 1887.

2) Lewin, Eine physiologische Begründung d. hygienisch-diätetischen Phthiseotherapie. Berlin 1900.

3) Drozda, Grundzüge einer rationellen Phthiseotherapie. Wien 1897.

zu geben, Kochsalzquellen trinken, Soolen und Kochsalzinhalationen machen zu lassen.

Den gleichen Zweck verfolgte man durch subcutane Injectionen von **Meerwasser**; man wollte der Demineralisation auf diese Weise entgegenarbeiten. Pégurier hat aber keinen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Tuberculose wahrnehmen können.

Andere suchten durch Phosphate und Hypophosphite der Salzarmuth und speciell der vermehrten Phosphatausscheidung entgegenzu- arbeiten; auch Buchner hat ursprünglich seine Versuche bezüglich der ätiologischen Therapie der Tuberculose (vide Arsen) in gleicher Weise auch auf **Phosphor** ausgedehnt. Auch bei Besprechung der Creosot- derivate wurde der mineralisirenden Wirkung bereits Erwähnung gethan. Es wären also auch die **Phosphorverbindungen des Creosots und Guajacols** zu jenen Medicamenten zu zählen, die einer im Körper bestehenden Demineralisation entgegenwirken und so der Heilung der Tuberculose Vorschub leisten können.

Dasselbe sucht man zu erzielen, wenn man, wie es in neuester Zeit geschieht, **Lecithin** als Heilmittel der Tuberculose angiebt. Dieser von Hoppe-Seyler aus Eidotter gewonnene Körper mit der Zusammen- setzung:



wird durch den Bauchspeichel in Cholin, Glycerinphosphorsäure und feste Fettsäuren zerlegt, welche Producte auch resorbirt werden [Munk¹⁾]. Serono²⁾ beobachtete nach Injectionen von 0,02—0,05 Lecithin, in physiologischer Kochsalzlösung emulgirt, bei Menschen und Thieren sehr bald eine Gewichtszunahme, die in einem Falle nach 14 Tagen 4,3 kg betrug, der Appetit nahm zu, stieg manchmal bis zu förmlichem Heiss- hunger, auch die Zahl der rothen Blutkörperchen nahm be- trächtlich zu, ohne dass aber eine wesentliche Aenderung des Hämoglobingehaltes zu beobachten gewesen wäre. Der Stickstoffumsatz wird durch Lecithin gesteigert, die Stickstoffbilanz ist aber eine active. In Frankreich wird das Lecithin neuerer Zeit gegen Tuberculose häufig gegeben, so von Claude³⁾ u. A. An einer grösseren Zahl von Meer- schweinchen wies Claude nach, dass die Tuberculose bei jenen Thieren, die mit Lecithin behandelt worden waren, einen gutartigeren Verlauf nimmt, dass bei ihnen eine Tendenz zur Narbenbildung besteht, keine Neigung zur Verkäsung zu beobachten ist. Er glaubt, dass das Lecithin, das dem Körper nicht fremd ist und ihm nur im Ueberschuss zugeführt wird, ihm in seinem Kampfe gegen die Tuberculose zu Hülfe

1) Munk, Lecithin. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. XIII.

2) Serono, Therapeut. Wochenschr. 1897. No. 31.

3) Claude, Sur les lésions des animaux tuberculisés par la lécithine. Revue de la tuberculose. 1901.

kommen müsse. In jüngster Zeit hat auch Massacius¹⁾ durch Untersuchungen nachgewiesen, dass Lecithin den Eiweissansatz begünstigt und eine Retention von P_2O_5 zur Folge hat, wodurch eine Erklärung für die günstige Einwirkung auf den Verlauf der Tuberculose gegeben wäre. Man lässt das Präparat innerlich nehmen oder giebt es subcutan in Dosen von 0,3 (intern), 0,05—0,15 (subcutan).

Auch durch **Glykogen** hat man ähnliches zu erreichen versucht; vor allem hat es Rörig²⁾ gegen Tuberculose empfohlen. Da bei Tuberculösen das Glykogen in der Leber fast völlig vermisst wird, giebt er es in Dosen von 0,02 am besten per clyisma mit einem Zusatz von Ammonium carbonicum und will damit gute Wirkungen erzielt haben. Es soll durch Anregung üppiger Zellenneubildung die Vernarbung der tuberculösen Herde begünstigen.

Auch die **Nucleinsäuren**, Verbindungen der Phosphorsäure mit verschiedenen Basen, wie Xanthin, Hypoxanthin, Adenin etc. nach dem Charakter der Aetherphosphorsäuren, wurde wie das Lecithin versucht. Mouneyrat³⁾, der eine Reihe von Tuberculösen mit organischen Arsenverbindungen, speciell dem Arrhenal (Vide Arsen) behandelt hatte, fand diese unwirksam gegen die Phosphaturie und wollte sie daher mit einer leicht assimilabaren Phosphorverbindung combiniren. Er verfiel auf die aus der sogenannten Heringsmilch (laitance de harengs) gewonnene Nucleinsäure. Er gab pro die neben 0,05 monomethylarsensauren Natron noch 0,20 Nucleinsäure. Er wählte fiebernde Kranke des ersten und zweiten Stadiums, die schon den verschiedensten Behandlungsmethoden unterworfen worden waren, ohne dadurch einen Erfolg erzielt zu haben. Durch die combinirte Arsen-Phosphorthherapie erreichte er in den meisten Fällen rasch eine Besserung des Allgemeinzustandes, Vermehrung des Appetits, Schwinden der Schweisse und des Fiebers, Verminderung oder Aufhören des Hustens. Die Sputa verloren ihren eitrigen Charakter, in vielen Fällen schwanden auch die Tuberkelbacillen. Er meint, dass die tuberculösen Herde „rapide vernarben“. Die Zahl der weissen Blutzellen, besonders der grossen mononucleären Formen, nahm ebenso zu wie die der rothen Blutkörperchen.

Eine gegen die Demineralisation gerichtete Behandlungsmethode, die wohl nur in Frankreich geübt wird, ist die mit „**künstlichem Serum**.“ Eine ganze Literatur ist in jüngster Zeit über diesen Gegenstand erschienen. Man injicirt Salzlösungen in möglichst grosser Menge (bis 1000 cm³ oder — nach der Methode „sérothérapie minima de Landouzy“ — in kleinen Dosen. Während diese letzte Methode nur durch die Einver-

1) Cit. nach Schröder, Ueber neuere Medicamente etc. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. IV. S. 343.

2) Rörig, Ref. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. III. S. 61.

3) Mouneyrat, De l'arsenic et de phosphore organique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Bull. méd. 1902.

leibung der Salze gegen die Demineralisation wirkt, soll durch die Einführung grosser Flüssigkeitsmengen der Blutdruck gesteigert, „die im Plasma enthaltenen Bacteriengifte verdünnt, die inficirten Gewebe gewaschen, durch Steigerung der Diuresis die Ausscheidung der Toxine gefördert werden (Ader)“.

Man verwendet als künstliches Serum destillirtes, durch Kochen sterilisirtes Wasser, das verschiedene Salze, Kochsalz, schwefelsaures Natron, phosphorsaures Natron u. dgl. enthält. Die Erfolge dieser Behandlung sind zu zweifelhaft, als dass sie empfohlen werden könnte.

Angiuli¹⁾ injicirt zu demselben Zweck **phosphorsauren Kalk** in steriler Lösung; er hofft mit Rücksicht darauf, dass die Spontanheilung der Tuberculose häufig auf dem Wege der Verkalkung vor sich geht, dadurch Verhältnisse zu schaffen, die eine Heilung ermöglichen. Ebenso will er die gesteigerte Phosphorausscheidung durch den Harn und das Sputum auf diese Art paralisiren. Wie aber Friedländer, der Angiuli's Arbeit referirt, ausdrücklich bemerkt, sind die Erfahrungen des Autors nicht zahlreich genug, um ein abschliessendes Urtheil über die Behandlungsmethode zu ermöglichen.

Alle angegebenen Methoden sollen die übermässige Ausscheidung und dadurch bedingte Verarmung des Körpers an mineralischen Substanzen, Kalksalzen, Phosphaten etc. paralisiren, die Heilung der Tuberculose durch Verkalkung der Herde ermöglichen. Auf einem anderen, bisher neuen Weg sucht Kobert²⁾ ein ähnliches Ziel zu erreichen, eine Festigung des Narbengewebes im tuberculösen Herd. In den Schlussbemerkungen zu einer experimentellen Studie Siegfried's³⁾ über die Wirkung des kiesel-sauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums spricht sich Kobert über die Möglichkeit der therapeutischen Verwendung der genannten Präparate, speciell in der Phthiseotherapie, folgendermaassen aus:

„Die Frage, ob **kieselsaures Natrium** pharmacotherapeutisch verwendbar ist, durfte bisher eigentlich überhaupt nicht an Menschen geprüft werden, weil immer noch einzelne hochangesehene Gelehrte wie v. Vogl in Wien für die Giftigkeit desselben eintraten. Erst durch die vorliegende Arbeit ist die relative Ungiftigkeit des Mittels bei innerlicher Eingabe erwiesen und damit die Vorbedingung für Versuche am Menschen erfüllt. Es ist daher an der Zeit zu überlegen, welche Krankheiten etwa zur Behandlung mit Natrium silicicum purissimum (das gewöhnliche käufliche ist, wie wir oben sahen, giftig) sich eignen können. Mir scheinen die folgenden vielleicht in dieser Hinsicht Berücksichtigung zu verdienen.“

1) Angiuli, Ref. von Friedländer. Zeitschr. f. Tuberculose. Bd. I. S. 431.

2) Kobert, Schlussbemerkungen zu Siegfried's Arbeit.

3) Siegfried, Ein Beitrag zur Kenntniss des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kiesel-sauren Natriums etc. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie. IX. 3—4.

„Nach Besprechung der Säurevergiftung, vermehrter Säurebildung im Magen, ferner des Säurediabetes, der Gicht, verschiedener Hautkrankheiten sagt Kobert im besonderen mit Rücksicht auf die Behandlung der Tuberculose folgendes:

Noch wichtiger scheint mir die Beziehung der Kieselsäure zum Bindegewebe und zwar speciell der Lunge zu sein. Der pathologische Anatom und der Lungensanatoriumsarzt unterscheiden bekanntlich zwei Formen der Phthisis pulmonum, die Zerfallsphthise und die fibröse Phthise. Erstere giebt eine schlechte Prognose, letztere eine bessere. Als Director der Brehmer'schen Lungenheilanstalt zu Görbersdorf habe ich nun unablässig nachgesonnen, welches unschädliche Arznei- oder Nahrungsmittel man wohl den Kranken lange Zeit hindurch bequem reichen könne, um dem Zerfalle vorhandener tuberculöser Lungeninfiltrate vorzubeugen und die Bildung haltbarer fibröser Narben herbeizuführen. Bei Durchsicht aller überhaupt vorhandenen Stoffe blieben meine Gedanken nur bei zweien haften, nämlich beim Kalk und den Kieselsäurepräparaten. Unter dem Einfluss der Vorstellung, dass kranke Lungenstellen durch Verkalkung ausheilen können, ist bekanntlich Lipp-springe ein sehr berühmter Lungenkurort geworden. Wir sind von der Vorstellung, dass Trinken kalkreicher Quellwässer den tuberculösen Lungenprocess günstig beeinflusse, auf Grund vieljähriger Prüfung durch die hervorragendsten Kliniker allerdings zurückgekommen. Die Verkieselungstheorie ist aber noch nie genauer geprüft worden, obwohl sie eines eben so sorgfältigen Studiums durch die Lungenspecialisten werth ist als die Verkalkungstheorie. Es ist nicht undenkbar, dass kieselsäurereiches Bindegewebe haltbarer ist als kieselsäurearmes. Durch die erst nach meiner Görbersdorfer Zeit erschienene, S. 235 erwähnte Arbeit von H. Schulz, wonach gerade das Bindegewebe zur Kieselsäure in der That die längst vermuthete intime Beziehung hat, ist mir die Berechtigung meiner damaligen Ueberlegungen von neuem klar geworden. Da ich durch meine Wegberufung von Görbersdorf an der Ausführung von Versuchen an vielen geeigneten Patienten gehindert worden bin, habe ich gleich nach Abschluss unserer Thierversuche meinen Görbersdorfer Collegen, Herr Director Dr. Weicker, ersucht, die Vorversuche an Menschen in die Hand zu nehmen. Ich habe ferner die Veröffentlichung dieser Zeilen ein ganzes Jahr hinausgeschoben, um ihm Zeit für solche Vorversuche zu lassen. Ich möchte auch jetzt nur so viel sagen, dass die Unschädlichkeit der Darreichung an Menschen in Dosen von 1—2 g pro die (in CO₂-Wasser) jetzt zur Genüge klargestellt ist. Ob therapeutische Resultate durch die Behandlung Schwindsüchtiger mit Natrium silicicum purissimum erzielbar sind, darüber wird College Weicker selbst zur rechten Zeit Bericht erstatten.“

Von demselben Gedanken ist Rohden¹⁾ geleitet, der die Bedeutung

1) Rohden, Die Bedeutung der Kieselsäure im menschl. Organismus und ihre Beziehungen zum Lungengewebe. 20. Congr. f. innere Med. in Wiesbaden 1902.

der Kieselsäure für den Organismus bespricht: Ohne die an Kieselsäure gebundenen Mineralien sind die stickstoffhaltigen Leimsubstanzen und Eiweisskörper der Gewebe und des Blutes dem Zerfall preisgegeben, werden zersetzt und gehen in Fäulniss über. Die Kieselsäure ist gleichsam der Mörtel, welcher die verschiedenen Mineralien als Mauersteine des Zellsystems vor dem Auseinanderfallen bewahrt. Die Wichtigkeit der Kieselsäure im Haushalte des Körpers und ihre Fähigkeit, die Membranen und das elastische Fasergewebe derber und haltbarer zu machen, zwingt zu dem Gedanken, die Kieselsäure therapeutisch zu verwerthen, insbesondere um dem elastischen Lungengewebe eine grössere Festigkeit und Widerstandskraft gegen Zerfallsprocesse zu geben. Die Kieselsäure ist, zumal in Verbindung mit anderen Mineralgrundstoffen in assimilirbarer neutralisirter Form einverleibt, geeignet, die Progredienz durch derbere Narben und festere Kapselbildung zu beschränken, die Zerfallsphthise in eine fibröse Phthise zu verwandeln. Während alle fluor- und laugenhaltigen Kieselsäureverbindungen giftig wirken, ist das Natrium silicicum purissimum (Merck) als laugen- und fluorfreies Präparat selbst bei langem Gebrauche ungiftig. Eine empfehlenswerthe Verbindung ist nach Rhoden die neutralisirte kohlensäurehaltige Mischung des Natrium silicicum purissimum mit dem sehr diuretisch wirkenden alkalischen Lipp-springer Kalkstahlbrunnen.

Im Anschluss an diese Ausführungen sei auch auf den erwähnten, jüngst erschienenen Aufsatz Schulz's¹⁾ hingewiesen, in dem er interessante Beobachtungen über die Kieselsäure, deren Vorkommen im pflanzlichen und thierischen Organismus, die bisherige therapeutische Verwendung etc. bespricht. Ganz besonders werthvoll ist seine Beobachtung über das Vorkommen der Kieselsäure im Bindegewebe, besonders in der Wharton'schen Sulze. Er sagt zum Schluss:

„Der Organismus ist angewiesen auf das Vorhandensein eines gewissen Quantum von Kieselsäure. Es existirt eine Kieselsäurebilanz, wie es eine solche für die oben schon des Vergleiches wegen genannten Elemente giebt. Störungen in dieser Bilanz nach oben und nach unten hin müssen sich in typischer Weise an dem betroffenen Organ oder auch dem ganzen Organismus geltend machen, wie ich das in meiner „Pharmakotherapie“ auseinandergesetzt und gleichzeitig die Nothwendigkeit erwiesen habe, weshalb sich solche Störungen immer in einer ganz bestimmten Art und Weise nach aussen hin kenntlich machen müssen. Wie die analytischen Belege darthun, ist die Kieselsäurebilanz „fein“ gestellt, d. h. es müssen, wenn an und für sich die normale Kieselsäurezahl schon eine niedrige ist, bereits recht geringfügige Bilanzdefecte sich sehr ausgesprochen geltend machen können. Man wird also, wenn man diesen rein rechnerischen Weg weiter gehen will, schon mit ver-

1) Schulz, Einige Bemerkungen über Kieselsäure. Münchener med. Wochenschrift. 1902.

hältnissmässig geringfügigen Mengen intern gegebener Kieselsäure in geeigneten pathologischen Fällen etwas ausrichten können, vorausgesetzt natürlich, dass die Kieselsäure in resorptionsfähiger Form in den Körper gelangt. — Aber ich betone ausdrücklich, dass dieser Erklärungsversuch für die Wirkung der Kieselsäure nur ein Versuch ist. Wenn unser Wissen einmal weiter sich gestaltet haben wird, mögen andere, bessere und zutreffendere Erklärungen an seine Stelle treten⁴.

Nachdem die vorliegende Arbeit bereits in Druck gelegt war, ist mir einerseits eine neue Publication von Rohden¹⁾ zugegangen, in der er über eine Verbindung der Kieselsäure mit Leberthran resp. der von ihm dargestellten Leberthranemulsion spricht; andererseits habe ich selbst anlässlich einer Arbeit von Rudolph²⁾ einen Vorschlag über die combinirte Behandlung der Tuberculose mit Zimmtsäure und Natrium silicicum purissimum Merck gemacht.³⁾ Hier näher darauf einzugehen, ist unmöglich. Jedoch werden sich nun die klinischen Versuche mit Kieselsäure, sei es in Form des kieselsauren Natriums (in Kohlensäurewasser), sei es als Silicium-Leberthranemulsion, die meine Patienten ohne Ausnahme immer recht gern nahmen, hoffentlich mehren, so dass wir bald klarer sehen werden, welchen Werth diese Behandlungsmethode hat. Ich selbst getraue mich noch nicht, über meine practischen Beobachtungen ein Urtheil zu fällen.

Auf das Entschiedenste spricht sich Kobert in der früher genannten Arbeit gegen die Verwendung von **Fluorverbindungen** in der Therapie aus, was mit Rücksicht auf die Arbeit Siegfried's vollauf gerechtfertigt erscheint. Denn sie schädigen, selbst bei subcutaner Einführung, den Magen schwer; rufen Albuminurie als Ausdruck für eine entstehende Nephritis hervor und dergl. mehr. Und zwar wird ausdrücklich betont, dass es z. B. beim Kieselfluornatrium die Fluorcomponente sei, der die schädigende Wirkung zugeschrieben werden müsse. Unter solchen Umständen werden auch die Empfehlungen der Fluorpräparate seitens anderer Autoren mit möglichster Vorsicht aufzunehmen oder ganz abzuweisen sein.

Mohrhoff⁴⁾ hat, angeregt durch die Beobachtung, dass die mit Fluorwasserstoffsäure beschäftigten Glasarbeiter auffallend selten an Tuberculose leiden, diesbezügliche Versuche gemacht, als deren Resultat er das Fluorkieselammon als Inhalationsmittel bei Tuberculose empfiehlt. Es soll thatsächlich bis in die Alveolen vordringen (?) und und den Process sehr günstig beeinflussen.

1) Rohden, Lymphol. Ein Beitrag zur Leberthrantherapie. Deutsche Medicinal-Zeitung. 1902. Nr. 101.

2) Rudolph, Combinirte Behandlung der Lungentuberculose mit Kalk und Tuberculin. Münch. medic. Wochenschr. 1902. No. 48.

3) v. Weismayr, Ein Vorschlag zur medicamentösen Behandlung der Lungentuberculose. Wien. klin. Rundschau. 1903. Nr. 2.

4) Mohrhoff, Giorn. internat. de scienc. med. 1899.

Philippson¹⁾ hat Fluornatrium bei Lupus angewendet und seine Heilwirkung constatirt. Er spricht aber ausdrücklich von den üblen Nebenwirkungen auf den Magen, die derart seien, „dass die nothwendige Dosis (dreimal täglich 0,1) nicht bis zur endgültigen Heilung genommen werden kann“. Darum rath er, das gut verträgliche organische Natrium parafluorbenzoicum in Dosen von 0,5 dreimal täglich zu geben. Das gleiche Verfahren will er, wie bei Lupus, so auch bei Lungentuberculose angewendet wissen.

Stepp²⁾ hat das Fluoroform in wässriger Lösung angewendet, und zwar giebt er pro die 100 g Fluoroformwasser, was einer Dosis von ca. 2,8 des gasförmigen Fluoroforms entspricht.

„Diese wässrige Lösung, „Aqua Fluoroformii“ genannt, ist nahezu geruch- und geschmacklos; ihre Anwendung ist ungefährlich, und das Präparat kann daher in grossen Dosen bis zu 100,0 g täglich gegeben werden; gewöhnlich wird jedoch das Fluoroform-Wasser in Dosen von 1 Kaffee- bis 1 Esslöffel 4—5 mal täglich genommen. Bei den Versuchen Stepp's wurden von 14 Fällen von Tuberculose 9 durch das Fluoroformwasser äusserst günstig beeinflusst, was sich durch Zurückbildung der Infiltrate, Nachlass des Auswurfs, Aufhören der Nachtschweisse und Zunahme des Körpergewichts zu erkennen gab. Bei 5 Fällen, es waren Fälle von Cavernenbildung mit Neigung zum Zerfall des Lungengewebes, blieb die Behandlung nach anfänglicher Besserung ohne Erfolg. Auffallende Besserung erzielt man mit dem Mittel besonders bei peripherer Tuberculose, z. B. tuberculöser Kniegelenkentzündung und Lupus. Der Autor hält nach diesen Erfahrungen die Wirkung des Fluoroforms auf tuberculöse Infiltrate für sehr wahrscheinlich und will von dieser Behandlung nur jene Fälle von Lungentuberculose ausschliessen, welche Cavernen zeigen und zum raschen Zerfall neigen.“ (Merck's Berichte.)

Auch Gilbert³⁾ empfiehlt auf Grund einer sehr fleissigen Arbeit die Fluorwasserstoffsäure zur Behandlung der Tuberculose: Sie zerstört den Tuberkelbacillus wohl nicht, schwächt ihn aber und entfaltet eine Palliativwirkung bei Fällen des 1. oder 2. Stadiums. Die Anwendung der Fluorwasserstoffsäure als Inhalationsmittel ist nach Gilbert in allen Fällen von chronischer Tuberculose indicirt, auch Hämoptoe und mässiges Fieber bilden keine Contraindication.

Mit Rücksicht auf die Arbeit von Siegfried und die daran geknüpften Aeusserungen von Kobert muss sich aber die früher ausgesprochene Warnung auf die genannten Präparate ebenso beziehen, wie

1) Philippson, Eine neue Lupusbehandlung durch innere Medication. Berl. Congressbericht 1898.

2) Stepp, Mittheilungen auf dem mittelfränkischen Aerztetag 1. Juli 1899.

3) Gilbert, Étude sur les diverses médications de la tuberculose pulmonaire etc. Thèse. Genève. 1889.

auf ähnliche neue Producte, so z. B. das **Antitussin**, ein in Salbenform gebrachtes Difluordiphenyl:

| | |
|---------------------|------|
| Difluordiphenyli | 5,0 |
| Adipis lanae anhyd. | 85,0 |
| Vaselini | 10,0 |

Es soll, äusserlich am Halse eingerieben, den Keuchhusten sowie andere Hals- und Rachenkrankheiten günstig beeinflussen. Das gleiche gilt von den jüngst dargestellten mit Fluor substituirten Eiweisskörpern. Kobert stellt den Patienten „Albuminurie, Nephritis, Magengeschwüre und Leberdegeneration nach innerlichem, ausgedehnte Hautgeschwüre nach äusserlichem Gebrauche“ in Aussicht!

Der, wie erwähnt, besonders von den Franzosen in den Vordergrund gestellte Antagonismus zwischen Gicht und Tuberculose hat zur Einführung des **Harnstoffes** in die Phthiseotherapie Anlass gegeben. Harper¹⁾ äussert sich über diesen Gegenstand in folgender Weise:

„Der Harnstoff ist keine werthlose Schlacke, sondern kann von dem lebenden Organismus wieder zum Aufbau verwendet werden. Fleischfresser leiden weniger an Tuberculose als Pflanzenfresser. Mit der Verminderung der Aufnahme und des Umsatzes von Eiweisskörpern steigert sich die Empfänglichkeit für Tuberculose. Während die Katze von Natur immun gegen Tuberculose ist, hat man bei Hauskatzen, wahrscheinlich in Folge der Ernährung mit Milch und Amylaceis, Tuberculose auftreten sehen. Familien mit gichtischer Disposition weisen wenig, solche mit unzureichender Thyreoidalfunction (Myxödem) grössere Empfänglichkeit für Tuberculose auf. Diabetiker sind besonders empfänglich; auf zucker- und glycerinhaltigem Nährboden gedeihen Tuberkelbacillen besonders gut. Die Empfänglichkeit der Alkoholiker für Tuberculose deutet auf ungenügende Harnstoffbildung in der vom Alcohol direct geschädigten Leber hin. Auch die vielfältige Erfahrung, dass in der Schwangerschaft die Tuberculose häufig stillsteht, aber nach der Entbindung rasch fortschreitet, führt Verfasser darauf zurück, dass die Elimination des Harnstoffes in der Schwangerschaft erschwert ist. Dass die Phthisis pulmonum bei bestehendem Pleuraexsudat geringere Fortschritte macht, als nach Entleerung des Exsudates, deutet Verfasser dahin, dass der Gehalt der Exsudatflüssigkeit an Harnstoff, Harnsäure, Xanthin, Leucin u. s. w. antitoxisch wirkt. Verfasser sieht in dem Harnstoff, Harnsäure, Xanthin Kreatinin, Sarcin und Guanin die natürlichen Schutzstoffe gegen Tuberculose.

Er giebt viermal täglich 1,2 g Harnstoff, daneben eine sehr stickstoffreiche Kost (täglich eine Niere oder das entsprechende Gewicht frischer Leber oder Kalbshirn, viel Fleisch und Eier), daneben Leber-

1) Harper, Pure urea in the treatment of tuberculosis. Ref. von Widenmann. Ztschr. f. Tuberculose. Bd. III. p. 272.

thran unter Frischluftbehandlung. Von diesem Regime will Verfasser eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens, Zunahme des Gewichtes und auch eine Besserung des Lungenbefundes gesehen haben. Er empfiehlt den Bacteriologen eine Prüfung des Wachstums der Tuberkelbacillen auf harnstoffhaltigen Nährboden und die Fütterung von Versuchsthieren mit Harnstoff.“ (Widenmann, Bonn.)

Später hat Harper¹⁾ weitere Beobachtungen publicirt: bei einem Kranken, bei dem durch Compression der Trachea durch tuberculöse Drüsen die Suffocation drohte, erzielte er nach einer subcutanen Injection von 2,4 Harnstoff „das Verschwinden der alarmirenden Dyspnoe-symptome“ (!). Dagegen soll das Präparat bei Mischinfection, bei acuter Miliartuberculose und bei hyperpyretischen Formen der Krankheit unwirksam sein. Wie der Causalnexus zwischen der Injection und dem mirakelhaften Verschwinden der Symptome einer Trachealcompression gedacht werden soll, wird nicht einmal der Autor selbst zu erklären vermögen.

Aber auch abgesehen von diesem unglaublichen Fall wird mit Recht von mancher Seite vor zu argem Optimismus gewarnt: „Wenn die Hypothese Harper's richtig ist“, sagt Robin²⁾, „so folgt daraus noch nicht, dass die Darreichung des Harnstoffes ein Mittel gegen die Tuberculose sei. Diese Medication wäre vielmehr nützlich, um die Disposition zu bekämpfen, statt gegen die Krankheit selbst angewendet zu werden, wenn sie schon Zerstörungen angerichtet hat.“

Auch die von Harper gewünschten Untersuchungen bezüglich der bactericiden Natur der Urea sind angestellt worden: Rappin³⁾ fand, dass Concentrationen von 0,10:100,0 der Bouilloncultur des Tuberkelbacillus noch keine merkliche Hinderung ihres Wachstums zur Folge hat, dass diese aber bei Concentrationen von 0,30—0,50:100,0 schon merklich wird. Er hält daher den Harnstoff (im Gegensatz zur Harnsäure und harnsauren Salzen, die keinen entwicklungshemmenden Einfluss auf Tuberkelbacillen-Culturen ausüben, für ein Antisepticum. Auch Thierversuche hat derselbe Autor angestellt, deren Resultate zwar insofern günstiger waren, als die behandelten Thiere länger lebten als die Controllthiere, dagegen war kein specifischer Einfluss auf die tuberculösen Herde selbst nachzuweisen. Nach all dem bleibt es zum mindesten recht zweifelhaft, ob die Behandlung der Tuberculose mit Harnstoff in die Phthiseotherapie aufgenommen zu werden verdient.

Auf die in Frankreich beliebte Zomotherapie, die hierher gezählt werden könnte, soll nicht eingegangen werden, weil dadurch der Rahmen der medicamentösen Behandlung überschritten würde.

Ein definitives Urtheil über die besprochenen Medicamente aus der

1) Harper, Lancet. December 1902.

2) Robin, Du traitement de la tuberculose par l'urée. Bull. méd. 1902.

3) Rappin, Action de l'urée sur les cultures en bouillon de la tuberculose etc. Bull. méd. 1901.

Gruppe der mineralisirenden Heilmittel ist heute umso schwieriger abzugeben, als die damit angestellten Versuche zu wenig allgemein sind und manche von dem einen Autor constatirte Thatsache von anderen negirt wird. Es müssen daher, ehe eine positive Empfehlung des einen oder anderen Präparates möglich ist, noch weitere objective Versuche abgewartet werden, die mit Rücksicht auf die Wichtigkeit des Gegenstandes wohl kaum ausbleiben dürften. Das grösste Vertrauen dürfte wohl den Kieselsäureverbindungen, speciell dem Natrium silicicum purissimum Merck, sowie dem Silicium-Leberthran Rhodens entgegenzubringen sein; die Versuche, die nach Angabe Kobert's Weicker in Görbersdorf anstellt, werden hoffentlich bald bekannt werden. Vielleicht bringen uns diese ein Mittel, das zu einer Festigung der Narben und dadurch zu einer dauernden Heilung der Tuberculose führt.

Wie ich in der Wr. klin. Rundschau, 1903, No. 2 auseinander-gesetzt habe, so stelle ich mir die Behandlung in der Weise vor (und führe diese Methode thatsächlich an einer Reihe von Patienten durch), dass durch ein Präparat aus der Gruppe der chemotaktisch wirkenden Stoffe, nämlich das Hetol, zunächst die Neubildung von Bindegewebe um und durch den tuberculösen Herd angeregt wird; ist durch die Beobachtung des Verlaufes, besonders durch deutlichere Demarcation des Krankheitsherdes, beginnende Schrumpfungerscheinungen und dgl. anzunehmen, dass die Neubildung von Bindegewebe bereits in entschiedener Weise stattgefunden hat, müsste der zweite Theil der Behandlung einsetzen, die Darreichung von Kieselsäure, deren Zweck eine Kräftigung, eine „Verkieselung“ des Narbengewebes ist. Man kann das Präparat entweder in Form des kieselsauren Natriums (1 g in einer Syphonflasche mit 750 bis 1000 ccm Wasser, das unter Druck mit Kohlensäure gesättigt wird: im Lauf eines Tages zu verbrauchen) oder — nach der neuesten Mittheilung Rohden's, die mir erst nach Erscheinen meiner Publication bekannt geworden — in Form des von Apotheker Lakemeier in Mühlheim a. d. Ruhr dargestellten Leberthrans geben. Dabei käme auch die Wirkung dieses Lösungsmittels in Betracht, von der Rohden sich mit Recht günstige Erfolge verspricht.

Wenn ich auch zugeben muss, dass es heute weniger die practischen Erfahrungen als vielmehr theoretische Erwägungen sind, die mich hoffen lassen, dass diese combinirte Behandlung günstige Erfolge haben könnte, so halte ich diese Vorschläge doch für keine phantastischen Träume: dass die Zimmtsäure im Stande ist, eine Neubildung von Bindegewebe anzuregen, ist kaum zu bezweifeln, ebenso die Affinität der Kieselsäure zum Bindegewebe der Lunge; dass die Verkieselung des neugebildeten Bindegewebes vielleicht eher zu erreichen ist, als die des ursprünglich existirenden, dafür könnte die Thatsache einen Anhaltspunkt liefern, dass gerade das embryonale Bindegewebe einen relativ sehr hohen Kieselsäuregehalt aufweist. Da überdies die absolute Unschädlichkeit dieser Behandlungsmethode sicher ist, kann an der Berechtigung, sie der practischen Erprobung zu empfehlen, nicht gezweifelt werden.

Von ganz analogen Gedanken war Rudolph geleitet, als er — unabhängig von mir — die Combinirung der Tuberculin-Etappenbehandlung mit möglichst intensiver Darreichung von Kalk empfahl. Auch darüber werden wohl bald Urtheile anderer Autoren folgen.

Sollen wir heute aus der gegen die Tuberculose angegebenen stattlichen Zahl von Heilmitteln eine Wahl treffen, so dürften die dynamogenen Mittel vorzuziehen sein, da unter allen Indicateionn in der Phthiseotherapie die Kräftigung des Organismus die beste Aussicht auf die siegreiche Bekämpfung der Phthise gewährt. Andererseits aber ist durch die bisherigen Arbeiten auf dem Gebiete der medicamentösen Phthiseotherapie für weitere Untersuchungen eine breite Basis geschaffen. Künftige Forscher werden nunmehr in der Lage sein, den bisher nothwendigen Weg der Empirie zu verlassen und durch gegenseitiges Abwägen des Werthes der einzelnen Medicamente jenes Heilmittel zu finden, das uns die meisten Chancen auf Besiegung der Krankheit gewährt, als sicherstes Unterstützungsmittel der indirecten, hygienisch-diätetischen, resp. Anstaltsbehandlung dienen kann. Denn dass diese nach wie vor der Behandlung vornehmster Theil bleiben wird, selbst dann, wenn wir im Besitz eines wahren Specificums sein sollten, darüber kann wohl kein Zweifel herrschen. Trotzdem aber wäre die Eruirung eines Heilmittels im engeren Wortsinne jedem, auch dem Anstaltsarzt eine sehr erwünschte Leistung.

Namen-Register.

A.

Abderhalden 421.
 Abel 466.
 Abernethy 379.
 Abraham 208.
 Achard 98.
 Ader 515.
 Aderhold 429.
 Adrian 188, 492.
 Albu 188, 202, 235, 236, 271.
 v. Aldor 243.
 Alexander 161, 494.
 Anchisi 213.
 Anderson 232.
 Andral 127, 385.
 Andrzejewsky 186.
 Anelli 488.
 Angiuli 520.
 Appelbaum 131.
 Apt 87.
 Ardin-Delteil 384, 385.
 Argutinsky 250, 383.
 Arloing 373, 385, 459.
 Arneill 226.
 Aronsohn 502.
 Aronson 30.
 Arrhenius 425.
 Asada 219.
 Askanazy 152.
 Assmann 418.
 Astrachan 467.
 Aubert 235, 380, 381.
 Autenrieth 211.

B.

Baccarani 231.
 Bäumlcr 221.
 Baftalowsky 234.
 Baginsky 197.
 Bakmann 188.
 Ball 92.
 Balland 452.
 Bamberger 122.
 Bang 239.

Baradat 434.
 Baratt 374, 380.
 Barbary 490.
 Bartels 95, 234.
 Barth 211.
 Barthe 395, 398.
 Bauer 296.
 Baumann 208, 212.
 Baumgarten 5.
 Baumholz 150.
 v. Bebbcr 418.
 Becher 227.
 Beck 10, 214, 219, 235.
 Beckmann 203.
 Beerwald 479.
 Behring 35, 73.
 Belgardt 183.
 Belgard 357.
 Bellati 237.
 Bendersky 246.
 Bendix 32.
 van Beneden 227.
 Benedict 190, 305, 356, 358.
 Benedikt 186.
 Beneke 181, 193, 211.
 Bequerel 128, 131, 155.
 Berggrün 131.
 von den Bergh 235.
 Bernheim 91, 176, 195, 402, 444.
 Bernstein 163, 164.
 Bertheau 474.
 Bertherand 498.
 Besnier 404.
 Bethke 339.
 Betz 191.
 v. Bezold 423.
 Biach 406.
 Biedert 260.
 Bielefeld 159.
 Bier 513.
 Bierfreund 141.
 Biermer 116, 414.
 Biernacki 131, 148, 150, 162.
 Binet 63, 195, 351, 368, 418, 427, 430, 432, 482.
 Birch-Hirschfeld 94, 108.

Biot 395.
 Blad 216, 224.
 Blasius 369, 390.
 Bleibtreu 150, 151.
 Bloch 227.
 Blum 93.
 Blumenfeld 170, 263, 266, 272, 293.
 Blumenthal, A., 200, 358.
 Blumenthal, F., 33, 196, 200, 202, 206, 210, 212, 359.
 Boas 167.
 Bock 398.
 Boeri 184, 190, 196.
 Bönninger 148.
 Bogomoloff 245.
 du Bois-Reymond, R., 419.
 Boisseau 413.
 Bokay 117.
 Bollinger 314.
 Bonardi 118, 235.
 Bordoni 164.
 Bossart 315.
 Bouchart 110, 235, 236, 373, 438, 440.
 Boudet 92.
 Bourreau 178, 453.
 Branthomme 469.
 Braunstein 212.
 Brecht 220.
 Brehmer 216, 223, 426.
 Bremont 381.
 Breuer 165.
 Brewing 219.
 Brieger, L., 45, 61, 99, 100, 189, 200, 201, 208, 212, 213, 384, 386.
 Brieger, O., 163, 241.
 Bronstein 76.
 Browicz 108, 112.
 Brown 39.
 Brubacher 516.
 Brühl 242.
 Brunner 168.
 Buchner 67, 480.
 Bucquoy 416.

Bück 119.
 Bürgi 425.
 Bunge 379, 393.
 Burger 158, 376.
 Burghart 216, 217, 222, 232.
 Burlureaux 441, 448, 490.
 Burmin 1.

C.

Camerer 383.
 Candarelli-Mangari 109.
 Cantani 211.
 Cantrowitz 510.
 Carasso 502.
 Cario 176, 186, 194, 234.
 Carnot 161.
 Carrière 110, 396, 397, 398, 400.
 Caspari 424.
 Casper 98.
 Castranuova 183.
 Cattaneo 205, 358.
 Cauldwell 390.
 Cervello 477.
 Cevidalli 231.
 Charrin 110, 233, 236, 385.
 Chaumier 441.
 Chelmonsky 164.
 Chvostek 240, 262, 343, 347.
 Cima 205.
 Citron 394, 402.
 Claude 518.
 Clemens 198, 199, 213.
 Cloetta 473.
 Cnopf 216.
 Coggi 189.
 Cohn 469.
 Colasanti 237.
 Combemale 124.
 Concetti 205, 359.
 Copen-Jones 121.
 Cornet 266, 369, 426, 512.
 da Costa 390.
 Cramer 10, 20, 39, 250, 374, 381.
 Cremer 354.
 v. Criegorn 399, 494.
 Croftan 182, 243.
 Croner 164.
 Czerny 104, 108, 148, 367, 379.
 Czermak 423.

D.

Dalton 373.
 Damen 227.
 Damiens 467.
 Dannegger 472.
 Darenberg 405.
 Davidsohn 108.
 DeFarde 217.

Demarquay 408.
 Denigès 169.
 Dettweiler 267, 294.
 Devoto 238, 241, 403.
 Dickinson 99.
 Dieminger 158.
 Dimitropol 515.
 Disqué 245.
 Disselhorst 384.
 Djouritch 205.
 Dodart 373.
 Dobrendorff 219.
 Dorset 39, 79.
 Dostal 234.
 Dreyfuss 20, 89, 148.
 Drivon 405.
 Drozda 517.
 Ducamp 474.
 Dujardin-Beaumetz 408.
 Dupasquier 431.
 Dupony 161.

E.

Eber 64.
 Ebert 424.
 Edinger 99, 163, 165.
 Edlefsen 390.
 Eblich 472.
 Ehrenfeld 477.
 Ehrlich 198, 213, 214, 219, 225, 232.
 Ehrmann 235.
 Eichhorst 314, 366, 388, 398.
 Eisenmann 134.
 Eliacheff 235.
 Emminghaus 191.
 Engel 121.
 v. Engel 197.
 Erni 434, 499.
 Escherisch 118, 215.
 Ewald 99, 164, 185, 207, 236, 237, 400, 401, 407, 409, 509.
 Ewart 410.
 Eymonnet 195.

F.

Falk 5.
 Fahm 204, 358.
 Favre 185, 374, 382, 385.
 Feer 218, 232.
 Feltz 235.
 Fenwick 169.
 Ferber 374.
 Ferrán 493.
 Fick 382.
 Finkler 280, 293.
 Firket 399.
 Flamand 227.
 Folin 119.
 Fenoglio 131.

Fornaca 402.
 Foster 373.
 Foucart 405.
 Foulerton 233.
 Fraenkel 61, 512.
 Fränkel, A., 220, 221.
 Fränkel, F., 413, 446, 462, 472.
 Eraentzel 369, 439.
 Fräntzl 390.
 Frank 509.
 Franz 371.
 Fraser 489.
 Frédéricq 157.
 Frerichs, v. 96, 99.
 Freukel 76.
 Freund, Fr., 18, 88, 119, 126, 137, 148, 171.
 Frey 440.
 Frick 123.
 Friedberger 176, 246.
 Friedenwald 223.
 Friederich 99.
 Friedreich 100, 414.
 Friedrichsen 232, 358.
 Frieser 458.
 Fubini 380.
 Fuchs 157.
 Fürbringer 209, 211, 402.
 Funke 381, 382.

G.

Gabritschewsky 140.
 Gamaleia 248.
 Garel 490.
 Garrod 246.
 Gaube 178, 183, 515.
 Gautier 161, 487.
 Gavarrett 127, 385.
 Gebhard 228, 414.
 Gehlig 205, 358.
 Geissler 232.
 Geist 174.
 Georgiewski 219.
 Gerhardt 242.
 Giarre 205.
 Gibbs 148.
 Gidionsen 509.
 Gieseler 216.
 Gilbert 359, 452, 514, 524.
 Gimbert 438.
 Goldberg 470.
 Goldmann 458.
 Goldschmidt 219, 226.
 Gottheiner 235.
 Gouget 109.
 Gluzinsky 164.
 Goldmann 192.
 Graanboom 85, 91.
 Grandy 110.
 Grasset 178.
 Green 474.

Green, B., 105. 109.
Grawitz 126, 131, 422, 454.
de Grazia 222.
Gregor 198.
Gréhant 340, 353.
Griess 159.
Griffiths 236.
Grimm, F., 245, 359.
Grober 160, 190.
Grundies 223.
Grundzach 165.
Grusdew 164.
Gscheidlen 160. 190.
Guérin 238.
Guerra 479.
Guglielminetti 425.
Guiter 444.
Gumlich 358.
Gumprecht 131.
Guttmann 399, 442, 459,
485, 510.

H.

Habel 369. 390.
Härtling 191.
Hahn 50, 68.
Hale White 176, 209.
Hall 429.
Hallervorden 184.
Halliburton 395, 397.
Halpern 495.
Hamburger 514.
Hammarsten 102, 396.
Hammerschlag 2, 4, 20, 131.
Hann 418.
Hannover 337.
Hansemann 101.
Harnak 187, 382, 383.
Harper 525, 526.
Harrison 128, 141.
de Hartogh 239.
Haushalter 238.
Hautefeuille 217.
Heindl 472.
Heinz 497.
Hennige 202.
Hensel 447.
Henssen 198.
Helbing 32.
Hellendall 228.
Heller 190.
Helmers 463.
v. Helmholtz 388.
Hennings 93.
Herfeldt 233.
Héricourt 499.
Hervier 338.
Herz 150.
Herzog 164.
Hess 87.
Heukeshoven 449, 456.
Heusser 509.

Heymann 512.
Heyn 237.
Heyse 185, 413.
Heyward 159.
Hildebrand 476, 512.
Hilbert 490.
Hillier 233.
Hirschfeld 195, 311, 313,
317, 335, 359.
Hirschfelder 70, 475.
Hirschfeldt 241.
Hochsinger 203.
Höfle 192.
Hölscher 450.
v. Hoesslin 87, 171, 262.
Hoff 509, 513.
v. Hofmann 15.
Hofmann 234.
Hofmeister 238, 390.
Hoffmann 96, 184, 375, 402,
423.
Hoffner 479.
Holmes 146.
Homburger 314.
Hoppe-Seyler 95, 99, 115,
189, 245, 359, 379, 407,
410, 411.
Hueppe 47.
Hunter 52.
Huppert 301.
Husemann 492.

I.

Illyes 179.
Imhoff 215.
Immermann 162.
Irine 380.
Iscovesco 174. 237.
Isnard 480.
Ito 239.

J.

Jaccoud 413.
Jacobsohn 118, 120, 237,
454, 497.
Jacoby 513.
Jaffé 201.
Jakowsky 414.
v. Jaksch 121, 134, 146, 150,
151, 196, 197, 210, 240,
242, 258, 316, 399, 429.
Jalagnier 488.
Janowsky 500.
Jaquet 421, 426, 429.
Jastrowitz 367.
Jawein 158.
Jellinek 138.
Jesionek 483.
Jez 231.
Jochheim 486.
Johannssen 422.

Jolles 244.
Joly 193.
Jolyet 371, 376.
Jürgensen 414.

K.

Kabrbel 18, 89, 143.
Kahane 204.
v. Kahliden 237.
Kabler 63, 247.
Kaminer 105, 112, 498.
Karl 476.
Kast 382.
Katz 245.
Keill 373.
Keilmann 203.
Kekulé 100.
Kempner 485.
Kerry 236.
Kersbergen 170.
de Kerveguen 176.
Kestner 454.
v. Kéthly 497.
Keyser 246.
Kissel 215.
Kittel 503.
Klebs 31, 48, 49, 64.
Klemperer, G., 163, 244,
266, 267, 291, 301, 319,
335.
Kletzinsky 160.
Klug 388.
Kobert 147, 438, 495, 499,
520.
Kobler 236.
Koch 41, 44, 66, 502.
Kövesi 179.
Kolisch 234.
Kolischer 517.
v. Koranyi 179, 385.
Kossel 60, 117, 118, 123.
Kossler 200.
Kostjuriu 101.
Koziskowsky 199.
Kraemer 506.
Kraus 139, 337, 343, 347.
Krawkow 101, 108.
Krehl 60, 242.
Krebs 385.
Krokiewicz 216, 509.
Krompecher 506.
Krüger 160.
Kühnau 234.
Kühne 10, 52, 54, 100.
Künstle 296.
Kussmaul 83, 314, 414.
Kutscher 171, 188.

L.

Laache 131.
Labadie 474.

Labat 226.
 Laboulbène 405.
 Lachmann 461.
 Ladenburg 390.
 Laennec 413.
 Laffont 492.
 Laker 131.
 Lammana 214.
 Lancéraux 474.
 Landerer 503.
 Landmann 71, 74.
 Landwehr 119.
 de Langenhagen 489.
 Lanz 115, 250.
 Lasker 217, 225, 498.
 Lattaux 465.
 Lauder-Brunton 368.
 Laufer 171.
 Leared 190.
 Leconte 408.
 Legrand 128, 131.
 Leik 242.
 Lenhartz 226.
 Lenobel 244.
 Lenoir 63.
 Leo 246.
 Lépine 195, 235, 314, 353.
 Leu 390.
 Leube 184, 193, 376, 358.
 Leuchs 403.
 Leveboullet 490.
 Levene 33, 34.
 Levy 414.
 Lewandowsky 187.
 Lewerenz 198.
 Lewin 187, 212, 445, 481, 517.
 Libbertz 41.
 Lichtenfelt 280, 293.
 Liebermeister 426.
 v. Liebig 419.
 Liebreich 511.
 Limbeck 136, 150, 151.
 v. Limbeck 367, 377.
 Lincke 424.
 Lindemann 179.
 Litten 98, 103.
 Livierato 105, 148.
 Lloyd-Jones 134.
 Löbisch 445, 447, 462, 473, 496, 504.
 Loeper 98.
 Lövinsohn 215.
 Löwinson 218, 222.
 Löwe 220.
 Löwy 140, 417, 421, 422, 425, 431.
 Loewy 323, 325, 343, 346, 352.
 Loos 143.
 Lorentz 224.
 Lorot 460.
 Lortet 426.

Lubarsch 101, 108.
 Luchsinger 372.
 Ludwig 154.
 Lüthje 254.
 Lunin 402.

M.

Maassen 413.
 Mader 440.
 Mafucci 288.
 Magendie 122.
 Magnus Levy 147.
 Mairet 385.
 Maixner 240, 241.
 Maksutow 69.
 Manasse 497.
 Maragliano 73, 78, 81, 236, 266.
 Marfan 391.
 Marfori 446.
 Marguire 475.
 Marpmann 22.
 Masiutin 141.
 Masje 388.
 Massacius 519.
 Masur 288.
 Maszewski 159.
 Mattei 386.
 Matthes 60, 61, 62, 87, 238, 242, 244.
 Matrumoto 238.
 Mavrojanus 385.
 May 195, 228, 259, 324, 414.
 Mayer, A., 184, 185.
 Mayer 33, 204, 385, 500.
 Maximow 102.
 Méhu 394, 395, 401.
 Meissen 423, 434, 446.
 Melenfeld 215.
 Melzl 504.
 Mendel 449.
 Mendelsohn 457.
 Menicanti 133, 142.
 v. Mering 100.
 Mestor 208, 212.
 Mettenheimer 147.
 Meunier 405.
 Meyer, E., 315.
 Meyer, Fr., 222.
 Meyer, R., 180, 357.
 Michaelis 219, 222.
 Mignot 365, 369.
 Mihajlowitsch 109.
 Mircoli 233, 287, 429.
 Mitulescu 283, 289, 309, 310, 325, 356.
 Modrzejewski 101.
 Möller 338.
 Moeller 223.
 Mohrhoff 523.
 Momidlowsky 205.

Monnamy 489.
 Monti 134.
 Morax 190.
 Moritz 198, 396.
 v. Moraczewski 131, 181, 182, 186, 193, 209.
 Mosso 417, 431.
 Mostkóff 470.
 Mouneyrat 519.
 Müller, Fr., 118, 119, 123, 171, 185, 190, 196, 200, 202, 254, 260, 266, 284, 315.
 Munk 180, 188, 518.
 Munson 213.
 Murell 390.
 Mya 402.

N.

Nägelsbach 222, 224.
 Nakarai 246.
 Nasse, H., 114, 127.
 Neidert 403.
 Nencki 245.
 Neubart 131.
 Neuberg 398.
 Neuenkirchen 402.
 Neumann, A., 184.
 Neumann, L., 164.
 Neusser 246.
 Neumayer 497.
 Neumeister 238, 393.
 Newracki 372.
 Nicolas 408, 491.
 Nietner 474.
 Nishimura 17, 19, 90, 126, 148.
 Nissen 223, 226, 231.
 Nocard 5.
 Le Noir 236.
 v. Noorden 183, 227, 335, 357.
 Normand 390.
 Nowak 108.
 Nusser 390.
 Nussbaum 467.
 Nysten 337.

O.

Oddi 101.
 Oertel 213, 375.
 Oliva 212.
 Oppenheim 233.
 Oppenheimer 141.
 Ortweiler 202.
 Ott, A., 85, 116, 183, 242, 243, 282, 296, 297, 299, 306, 307, 357, 360, 361, 398, 401, 426, 516.
 Ott, Ad., 238, 402.

P.

Pacanowski 240.
 Pape 229.
 Pappenheim 199.
 Paquelin 193.
 Parádi 122.
 Parrot 203.
 Pascheles 398, 401.
 Paykull 394, 396.
 Pégurier 441, 488.
 Peiper 134, 233, 367, 376, 377, 388.
 Penny 200.
 Penzoldt 213, 443, 448.
 Perls 86, 87.
 Peska 198.
 Peters 86.
 Petri 213, 413.
 Petrone 105.
 Pettenkofer 374.
 Petterutti 159.
 Pflüger 424.
 Pfuhl 41.
 Philippsohn 170, 188, 524.
 Picard 382.
 Pick 146, 151, 439.
 Pickardt 398, 415.
 Pipping 296.
 Pohl 403.
 Polilow 467.
 Pollak 209, 509.
 Posner 235.
 Pouchet 119.
 Poulalion 91.
 Pourrat 408.
 Preisach 479.
 Pribram 390.
 Pröbsting 390.
 Pröscher 199.
 Prokhowo 486.
 Proskauer 10, 45.
 Proust 412.

Q.

Queirolo 386.
 Quincke 86, 175.
 Quinquaud 340, 353.

R.

Rabow 472.
 Räblmann 101.
 Rank 399.
 Ranke 215, 399, 402.
 Ransom 398.
 Rappin 526.
 Rauber 339.
 Reale 184, 190, 196.
 v. Recklinghausen 100, 101.
 Redtenbacher 186.

Regnard 339, 351.
 Regnault 381.
 Reich 438.
 Reichel 398, 401.
 Reichenbach 438.
 Reid Clauny 127.
 Reiner 449.
 Reinert 146.
 Reinhard 380.
 Reiset 381.
 Reko 161.
 Renaut 485, 487.
 Renk 115, 249, 418.
 de Renzi 465.
 Reuss 401, 439.
 Revello 447.
 Richet 499.
 Richter 98, 505.
 Riecke 128.
 Riegel 85, 166, 167.
 Riesell 181, 301.
 Riesmann 405.
 Riva 390.
 Robertson 158.
 Robin 174, 177, 193, 195, 203, 351, 357, 368, 418, 425, 427, 430, 432, 482, 515, 526.
 Robitschek 241.
 Rockwood 232.
 Rodet 408.
 Rodier 128, 131.
 Röhmann 160.
 Röbrig 374, 380, 381, 422.
 Roemer 9.
 Römer 67.
 Rörig 519.
 Rösch 128.
 Rohden 470, 521, 523.
 v. Rokitansky 210.
 Rollet 425.
 Rolly 471.
 Romberg 373.
 Rosenbach, O., 206, 207, 208, 395, 403, 414.
 Rosenberg 476.
 Rosenbusch 440.
 Rosenheim 192.
 Rosenquist 259.
 Rosenstein 97.
 Rosenthal 162.
 Rosin 138, 245.
 Rossbach 456.
 Rostoski 397.
 Rotmann 398.
 Rouchi 380.
 Roux 5.
 Rubner 252, 372, 387.
 Rudneff 100.
 Rudolph 523.
 Rütimeyer 224.
 Rumpel 179, 208, 212.
 Rumpf 131.

Runeberg 394, 396, 401, 402, 403.
 Ruppel 24, 32, 35, 90.
 Russo 200.
 de Ruyter 141.

S.

Sabrazès 169.
 Sachs 169.
 Sahli 409, 445.
 Saint Sager 338.
 Salkowski 159, 180, 201, 207, 239, 396, 399.
 Salomon 399.
 Salter 386, 391.
 Sander 10.
 Sansoni 402.
 Sauer 374.
 Savoir 443.
 Scarpa 468.
 Schaefer 469.
 Schaper 228.
 Scharling 379.
 Schetelig 181, 193.
 Schetty 163.
 Schiele 469.
 Schierbeck 374, 380.
 Schiller-Teitz 380.
 Schlesinger 159.
 Schmaltz 131, 142.
 Schmey 508.
 Schmidt 83, 119, 170.
 Schmidt, A., 199.
 Schmidt, C., 100, 126.
 Schmidt, R., 356.
 Schmitz 188.
 Schmoll 315.
 Schnirer 457.
 Scholkoff 131.
 Scholl 47.
 Scholz 195, 353.
 Schottin 86, 381.
 Schrack 196, 211.
 Schreiber 165.
 Schröder 222, 224, 242, 501, 509.
 v. Schrötter, H., 101, 107, 374, 376, 417, 421, 424, 431, 434.
 v. Schrötter, L., 422, 433, 434.
 Schtschegelow 108.
 Schütz, E., 163.
 Schütz 211, 397.
 Schütze 468.
 Schulter 241.
 Schultess 242.
 Schultze 474.
 Schulz 522.
 Schumburg 375, 425, 431.
 Schwalbe 97, 169.
 de Schweinitz 39, 71, 79.

Sée 222.
 Seifert 196, 390.
 Senator 158, 181, 185, 191,
 202, 209, 295, 357, 409,
 414.
 Senz 238, 241.
 Seppilli 390.
 Serono 518.
 Sgarzi 92.
 Sieber 245.
 Siegfried 520.
 Siegl 133.
 Silberstein 455.
 Silvestri 227.
 Sion 128.
 Simon 128, 384, 472.
 Soborow 182.
 Socin 315.
 Soetbeer 212.
 Soleri 233, 287, 429.
 Sommerbrodt 439.
 Spangler 469.
 Speck 340, 424.
 Spengler 420.
 Spiethoff 213, 215.
 Spirig 263, 272.
 Spiro 504, 505.
 Stadelmann 118, 241, 498.
 Stadthagen 235.
 Stähelin 396, 403.
 Steffen 204.
 Stein 168.
 Steindler 136.
 Stephanowitsch 103, 109.
 Stepp 524.
 Stern 50.
 Sternberg 168.
 Sticker 157, 159, 169.
 Stilling 101.
 Stinzing 131.
 Stintzing 484.
 Stockmann 481.
 Stoffregen 118, 241.
 Stokvis 182, 186, 193, 239.
 Stolnikow 118.
 Storch 155.
 Strasser 433.
 Strauer 131.
 Straus 248.
 Strauss 188, 203, 384, 398.
 Stroh 185.
 Stromayr 240, 262.
 Strubell 180, 376.
 Strübing 123.
 Struppler 414.

Stubbert 469.
 Suter 421.
 Szupak 408, 409.

T.

Le Tanneur 468.
 Tarchetti 110.
 Teissier 194, 237.
 Tenneson 376.
 Terillon 405.
 Tessari 213.
 Thiemich 155.
 Thoma 339.
 Thomalla 441, 443.
 Tiegerstedt 380, 386.
 Tissot 431.
 Toralbo 182.
 Tourton 381.
 Traube 368.
 Trinkler 148.
 Troje 220.
 Tschermak 100, 101.
 Tschernoff 171.
 Tuma 424.

U.

Ulrici 399.
 Umber 396, 397.
 Umikoff 218, 219.
 Unna 379.

V.

Valentin 373.
 Valerio 472.
 Veraguth 426.
 Vee 92.
 van der Velden 187.
 Vernois 155.
 Viault 371, 376.
 Viedebeck 216, 224.
 Viglezio 402.
 Villa 446.
 Villiers 236.
 Villemin 502.
 Viquerat 65, 73.
 Virchow 100, 379.
 Vogl 498, 494, 502.
 Vogt 457.
 Voit, C., 374.
 Voit, F., 196.
 Volland 162.
 Volz 374.

van Voornveld 421.
 Vos 420.
 Vouite 205.
 Vulpiau 372.

W.

Wagner 99.
 Wanner 124.
 Weber 99, 296, 434, 514.
 Weicker 513.
 Weil 339, 407.
 Weintraud 99, 403.
 Weiss 164, 234.
 v. Weismayr 111, 388, 389,
 422, 461, 523.
 Wendelstadt 150.
 Werner 292.
 Wertheim 338.
 Wertheimber 469.
 Wettendorf 422.
 Weyl 6, 87.
 Weyrich 367, 374.
 Wicht 93.
 Widal 488.
 v. Willebrand 387.
 Wilson 390.
 Winkler 168.
 Winogradoff 99.
 Winternitz 43.
 Wintrich 407.
 Wladimiroff 203.
 Wolfenden 390.
 Wolff 479.
 Wolff-Immermann 423.
 Wolpert 375.
 Wunderlich 361, 414.
 Wurster 160.
 Wynter Blyth 156.

Y.

Young 390.

Z.

Zaccarelli 128.
 Zahn 261, 302.
 Zambeletti 485.
 Zapolsky 193.
 Ziegler 110, 193.
 Zuelzer 463.
 Zuntz 374, 375, 376, 387,
 389, 417, 422, 424, 425,
 431, 432.

Sach-Register.

A.

Abnahme der Blutmenge 130.
Aceton der Exsudate 399.
— des Harns 195.
Acetessigsäure im Harn 211.
Acroalbumose des Tuberculins 25.
Albumosen im Harn 238.
— in Organen 87.
— im Sputum 118, 124.
— im Tuberculin 25.
Alkalescenz des Blutes 136.
Alkaloid der Tuberkelbacillen 8.
Alloxurbasen im Harn 234.
Ammoniak im Harn 184.
Amyloid, experimentelle Erzeugung 108.
— Genese 102.
— Natur desselben 100.
— Zusammenhang mit Hyalin 101.
Amyloiddegeneration, Häufigkeit 96.
— Vorkommen in den einzelnen Organen 98.
Amyloidinfiltration nicht Amyloiddegeneration 102.
Antituberculin 65.
Aphthisin 458.
Arrhenal 491.
Arsen 480.
Asche der Exsudate 399.
— von Organen 83.
— des Sputums 121, 122.
— des Tuberkelbacillen 3, 39.
— des Tuberculins 45.
Autolyse der Exsudate 398.

B.

Beuzosol 454.
Blutbefunde in den 3 Stadien der Tuberculose 126.
Blutserum 150.
Bestandtheile, feste, des Harns 177.
Bestandtheile der Tuberkelbacillen 24.

C.

Camphersäure 496.
Cantharidinsaures Kali 511.
Chitin in Tuberkelbacillen 29, 52.
Chloride des Blutes 137.
— des Harns 185.
Cellulose im Blut 148.
— in Organen 18, 88.
— im Sputum 119.
— in Tuberkelbacillen 4, 20.
Creosot 438.
Creosotal 449.
Creosotphosphit 452.
Creosotum phosphoricum 452.

D.

Darmsaft 170.
Déminéralisation 90, 361.
Diazo-Reaction Ehrlichs 212, 359.
Dimethylamidobenzaldehydreaction 198.
Duotal 449.

E.

Eisen im Blut 86.
— im Harn 184.
— in den Organen 86.
Eiweiss im Blut 134.
— im Exsudat 394.
— im Harn 237.
— im Sputum 115.
— in den Tuberkelbacillen 2, 15, 34.
Eiweissminimum 253.
Eiweissstoffwechsel im afebrilen Zustand 266.
— bei Spontanfieber 294.
— bei Tuberculinfieber 316.
Eiweissverlust durch das Sputum 249.
Eiweisszerfall, toxischer 256.
Eugenoforn 477.

Expectoration albumineuse 403.
Exsudat, Unterscheidung von Transsudat 401.

F.

Farbe der Exsudate 394.
— des Harnes 176, 244.
— des Sputums 123.
Fäulniß tuberculösen Fleisches im Darm 172.
Fett des Blutes 147.
— der Organe 87.
— des Sputums 115, 119.
— der Tuberkelbacillen 3, 26, 30, 65.
Fettsäuren, flüchtige im Harn 211.
Fettzersetzung im afebrilen Zustand 352.
Fermente des Harnes 246.
Ferricacodylat 490.
Fibringehalt des Blutes 134.
— der Exsudate 395.
— des Harnes 238.
— des Serums 151.
Fleischsäure im Harn 232.
Fluortherapie 523.
Formaldehyd 473.
Formaldehydasein 476.

G.

Gährungen, abnorme im Mageninhalt 167.
Galle 170.
Gallenfarbstoffe der Exsudate 399.
Gase des Blutes 139.
— der Exsudate 400.
— des Harns 185.
— des geschlossenen Pneumothorax 408.
— des offenen Pneumothorax 407.
Geosot 454.
Geruch des Sputums 123.
Gesamtacidität des Mageninhaltes 163.
Gift des Sputums 118.
— der Tuberkelbacillen 4, 32.
Globulin im Harn 238.
Glutol 476.
Glykogen im Blut 148.
Glykogentherapie 519.
Glykolytisches Verhalten des Blutes 148.
Gomenol 501.
Guacamphol 497.
Guacethol 447.
Guajacol 445.
Guajacolcacodylat 490.
Guajacolphosphit 452.
Guajacolum phosphoricum 452.
Guajosanol 455.
Gummi, thierisches im Sputum 119.

H.

Hämatoporphyrin des Harnes 245.
Hämoglobingehalt des Blutes 141.

Harnsäure der Exsudate 399.
— des Harnes 234.
Harnstoff der Exsudate 399.
— im Harn 233.
Harnstofftherapie 525.
Hippursäure im Harn 212.
Höhenklima 430.

I.

Ichthargan 471.
Ichthoform 471.
Ichthosot 458.
Ichthyol 462.
Ichthyolsalieyl 470.
Igazol 477.
Indican des Harnes 201, 358.
— bei Kindertuberculose 203.
Insolation.

K.

Kakodylsäure 486.
Kali des Blutes 138.
— des Harns 180.
Kalk im Harn 181.
Kalkbehandlung 517.
Kalkstoffwechsel 357.
Keratin in Tuberkelbacillen 29.
Kieselsäure tuberculöser Organe 85.
Kieselsäuretherapie 520.
Klimawechsel 433.
Kochsalztherapie 517.
Kohlehydrate des Blutes 148.
— der Tuberkelbacillen 38.
Kohlenstoff des Harns 195.
Kohlensäureproduction der Haut 379.
Kreatingehalt der Organe 87.
Kreatinin des Harns 234.
Kryoskopie des Harns 178.
Küstenklima 432.

L.

Labferment des Mageninhaltes 167.
Laureolcampher 493.
Leeithin 518.
Leucin im Harn 232.
Leucomaine des Sputums 118.
Lignosulfat 472.
Luftdruck 419.
Luftelectricität 424.
Luftreinheit 425.
Lungeneconcremente 91.

M.

Magnesia im Harn 181.
Magnesiastoffwechsel 357.

Magnekiumkakodylat 490.
 Menge des Blutes 129.
 — des Harns 173.
 — des Schweisses 366.
 — des Speichels 158.
 Menthol 501.
 Milch tuberculöser Frauen 154.
 — tuberculöser Kühe 155, 156.
 Milchsäure im Harn 211.
 Mineralbestandtheile, Stoffwechsel der gesammten 360.
 Minéralisation 516.
 Motilität des Magens 167.
 Mucin des Sputums 118.
 Mucinähuliche Substanz des Harns 238.
 — — der Tuberkelbacillen 7, 27.
 Mucoidsubstanz der Exsudate 396.
 Myelin des Sputums 119.

N.

Nährboden, Einwirkung des auf die Zusammensetzung der Tuberkelbacillen 33.
 Nahrung, Ausnützung der 260.
 Natron im Harn 180.
 Natriumausscheidung 358.
 Natriumpersulfat 491.
 Nuclein des Sputums 116.
 Nucleinsäure der Tuberkelbacillen 38.
 Nucleinsäuretherapie 519.

O.

Oleocreoosot 453.
 Oleoguajacol 453.
 Oresol 458.
 Oxalsäure im Harn 211.
 Oxaphor 497.
 β -Oxybuttersäure im Harn 211.
 Oxycampher 496.
 Oxydirende Fermente des Speichels 161.
 Oxysäuren, aromatische im Harn 212.
 Oxytuberculin 70.
 Ozon 424.

P.

Pankreassekret 171.
 Pentose der Tuberkelbacillen 33.
 Pepsingehalt des Mageninhaltes 166.
 Pepton im Harn 238.
 Perspiratio insensibilis 362.
 Phosphate des Blutes 137.
 — des Harns 192.
 Phosphorsäurestoffwechsel 356.
 Phosphorwasserstoffbildung der Tuberkelbacillen 23.
 Phenole des Harns 199, 359.
 Pneumin 454.
 Ptomaine im Harn 236.
 Ptyalin des Speichels 159.
 Pulmoform 454.

R.

Reaction des Blutes 136.
 — der Exsudate 394.
 — des Harns 175.
 — des Mageninhalts 162.
 — des Speichels 158.
 — des Sputums 123.
 Resorption im Darm 170.
 Respiratorischer Stoffwechsel 336.
 Rhodan des Speichels 160.
 Rhodanwasserstoff im Harn 190.
 Rosenbach'sche Reaction 206.
 Rothe Blutzellen 144.

S.

Salpetrige Säure des Speichels 160.
 Salze des Serums 153.
 Salzsäure, freie des Mageninhaltes 163.
 — Verhalten im Mageninhalt bei Fieber 165.
 Sauerstoffspannung 420.
 Schwarzer Harn 209.
 Schweiss 362.
 — Bestandtheile 381.
 — Medication dagegen 391.
 — moleculare Concentration 384.
 — Ursache 368.
 — Viscosität 385.
 — Zusammenhang mit dem Fieber 366.
 — Zusammenhang mit dem nächtlichen Schlaf 366.
 Schwefel des Harns 187.
 Schwefelwasserstoff im Harn 190.
 Serumalbumin im Harn 237.
 Serum, künstliches 519.
 Skatoxyl im Harn 205.
 Spaltungen, abnorme im Darm 171.
 Specifisches Gewicht des Blutes 132.
 — — der Exsudate 394.
 — — des Harns 176.
 — — des Serums 151.
 — — des Sputums 123.
 Stärkeverdauung im Magen 167.
 Steinkohlenleuchtgas 461.
 Sterisol 476.
 Stickstoffausscheidung im Harn 232.
 Stickstoffverlust durch den Schweiss 250.
 Stoffwechsel bei Thieren 288.
 Stoffwechselproducte der Tuberkelbacillen 5.
 Styracol 454.
 Sulfosot 457.

T.

Tanosal 454.
 Teraconsäure der Tuberkelbacillen 80.
 Temperatur 422.
 Terpentin 498.

Terpinol 500.

Thiocol 455.

Toxaibumin der Tuberkelbacillen 5.

Toxicität des Blutes 149.

— des Harns 235.

Transsudat, Unterscheidung von Exsudat 401.

Tuberkelbacillen, Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Nährboden 10.

Tuberculindarstellung 46.

Tuberculinreaction, Erklärung der 60, 62.

Tuberculin im Schweiss 386.

— wässriges 73.

Tuberculinwirkung beim Menschen 41.

— beim Thiere 43.

Tuberculinzusammensetzung 44, 46, 49, 50, 52.

Tuberculinsäure 30.

Tuberculosamin 30.

Tuberculocidin 49.

Tuberculol 75.

Tuberculoplasmin 68.

Tuberculoantitoxin 76.

Tuberculoseserum 78, 81.

Tuberculo毒素 69, 71, 74, 76.

Tyrosin im Harn 232.

U.

Urobilin im Harn 244, 359.

Urochrom des Harnes 244.

Urorosein des Harnes 245.

Urotropin 476.

V.

Vermehrung der Blutmenge 130.

W.

Wasserdampf 423.

Wassergehalt des Blutes 131.

— der Organe 87.

Weisse Blutzellen 146.

Wind 423.

Wüstenklima 433.

Z.

Zimmtsäure 503.

Zucker der Exsudate 398.

— des Harns 197.

Zusammensetzung der rothen Blutkörperchen 150.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned
on or before the date last stamped below.

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

1311.3 Ott, Augusto. 34754
689 Die chemische Patho-
1903 logie der Tuberculose

NAME

DATE DUE

